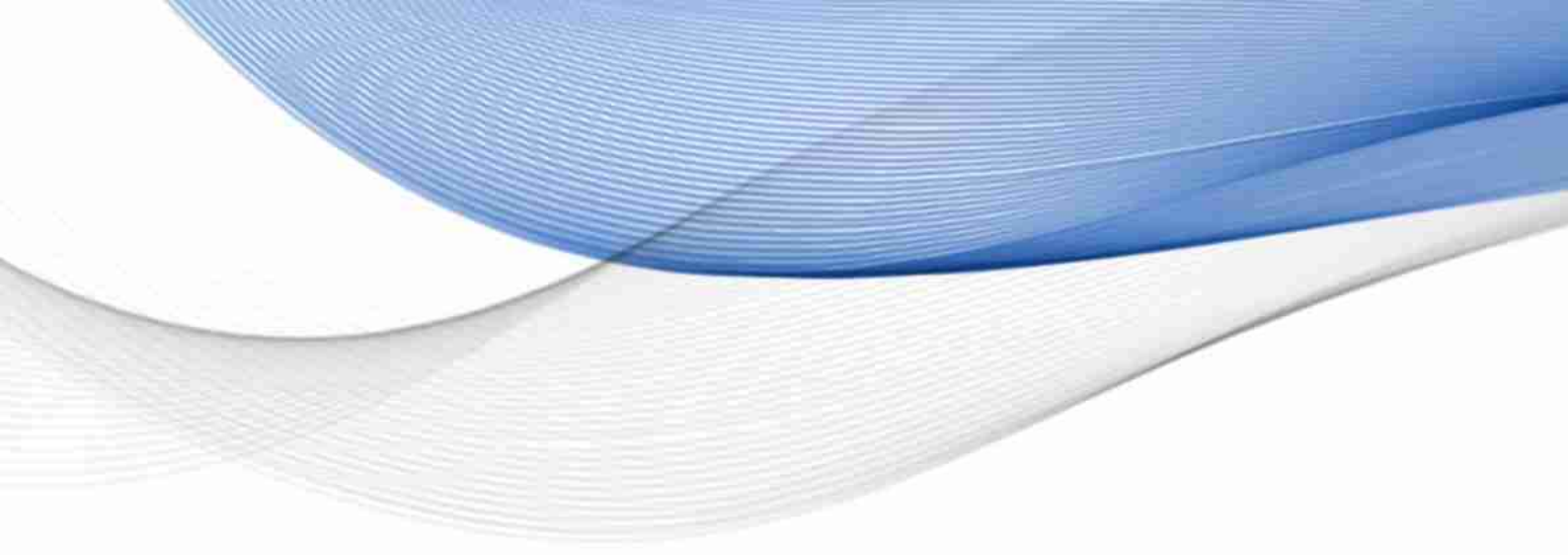




Amvuttra[®] (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione przez Medison Pharma.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Typy amyloidozy	9
2.3 Etiologia i patogenez	9
2.3.1 ATTR	10
2.4 Rozpoznanie	11
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.5.1 Obraz kliniczny i przebieg choroby	13
2.5.2 Klasyfikacja zaawansowania ATTRh przebiegającej z polineuropatią	15
2.5.3 Powikłania	16
2.5.4 Rokowanie	17
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą	17
2.7 Aktualne postępowanie medyczne	27
2.7.1 Leczenie pacjentów objawowych	27
2.7.2 Monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji	32
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
2.9 Koszty społeczne	34
3 Schemat PICOS	36
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej	36
3.2 Interwencja	37
3.2.1 Charakterystyka interwencji	37
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce	41
3.3 Komparator	54
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	54
3.4 Efekty zdrowotne	55
3.5 Rodzaj i jakość dowodów	56
4 Podsumowanie	57
5 Aneks 1. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka	58
6 Aneks 2. Szacowanie światowej chorobowości	62
7 Aneks 3. Rejestr THAOS	64
8 Aneks 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	68
9 Aneks 5. Program lekowy	96

Spis rysunków	101
Spis tabel	102
Bibliografia	103

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASO	oligonukleotydy antysensowe (ang. <i>antisense oligonucleotides</i>)
ATTR	amyloidoza transtyretynowa (ang. <i>transthyretin amyloidosis</i>)
ATTRh	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. <i>hereditary transthyretin amyloidosis</i> ; <i>mutant transthyretin amyloidosis</i> ; <i>variant transthyretin amyloidosis</i>)
ATTRm	
ATTRv	
ATTR-PN	amyloidoza transtyretynowa przebiegająca z polineuropatią (ang. <i>transthyretin amyloid polyneuropathy</i>)
ATTRwt	amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. <i>wild-type transthyretin amyloidosis</i>)
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CUN	centralny układ nerwowy
EE	populacja podlegająca ocenie skuteczności (ang. <i>efficacy-evaluable</i>)
EMA	przez Europejską Agencję Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HRQOL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. <i>modified body mass index</i>)
mPND	zmodyfikowana skala niepełnosprawności w polineuropatii (ang. <i>modified polyneuropathy disability</i>)
MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIS+7	ang. <i>Neuropathy Impairment Score plus 7</i> (skala niepełnosprawności powiązanej z neuropatią)
NIS-LL	ang. <i>Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs</i> (służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii w kończynach dolnych)
Norfolk QOL-DN	ang. <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i> (kwestionariusz oceny jakości życia Norfolk w neuropatii cukrzycowej)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLN	polski złoty
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
siRNA	mały interferujący RNA (ang. <i>small interfering RNA</i>)

THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TQOL	całkowita jakość życia (ang. <i>total quality of life</i>)
TTR	transtyretyna
TTR-FAP	rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa (ang. <i>transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy</i>)
TUDCA	kwas taurourodeoksycholowy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku Amvuttra® (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

Amyloidozą to heterogenna grupa chorób, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania złogów amorficznego białka o budowie włókienkowej, tzw. amyloidu. Złogi amyloidowe odkładając się w narządach, powodują ich uszkodzenie oraz upośledzenie funkcji. Wyróżnić można amyloidozę uogólnioną (systemową) oraz amyloidozę miejscową (zlokalizowaną). Typ amyloidozy określa się na podstawie białka amyloidowego, którego odkładanie prowadzi do powstawania zespołu objawów. W przypadku ATTR białkiem tym jest transtyretyna [Szczeklik 2023, Czyżewska 2020].

Wyróżnia się dwa typy ATTR:

- amyloidozą ATTR typu dzikiego (ATTRwt),
- dziedziczną amyloidozą ATTR (ATTRh, ATTRm, ATTRv).

Postać dziedziczna ATTR jest spowodowana dziedziczną autosomalnie dominującą mutacją w genie TTR. Do tej pory zidentyfikowano ponad 100 wariantów mutacji ATTR, do których zaliczyć można: Val30Met, Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala oraz Ile68Leu. Z kolei w przypadku ATTR typu dzikiego białkiem prekursorowym dla amyloidu jest niezmutowana transtyretyna, która wraz z upływem czasu wykazuje większą tendencję do rozpadu na monomery. Prowadzi to do powstawania włókien amyloidowych i w konsekwencji tworzenia złogów białkowych [Müller 2020, Maurer 2019].

W zależności od typu mutacji genu kodującego TTR, ATTRh objawia się polineuropatią lub kardiomiopatią, jednak najczęściej obserwuje się mieszany fenotyp kliniczny obejmujący obie prezentacje [Maurer 2019]. W przypadku ATTR przebiegającej z polineuropatią, do początkowych objawów choroby zaliczyć można:

- objawy czuciowe, np. ból, parestezje i drętwienie w stopach,
- dysfunkcje autonomiczne, np. zaburzenia trawienia i zaburzenia erekcji;
- objawy ogólne, np. zmęczenie, utrata masy ciała i owrzodzenia części podeszwowej stopy.

Najczęstszą mutacją skutkującą występowaniem objawów neurologicznych w ATTRh jest mutacja Val30Met. Pacjenci z ATTR Val30Met klasyfikowani są do jednej z dwóch grup - z wczesnym lub późnym początkiem choroby. Grupy te różnią się obrazem klinicznym oraz przebiegiem choroby. [Adams 2021].

Średni czas przeżycia pacjentów od momentu wystąpienia objawów waha się od 6 do 12 lat i jest zależny od wariantu amyloidozy. Gorsze rokowanie obserwuje się w przypadku późnej postaci ATTRh Val30Met, w której mediana czasu przeżycia wynosi 7,3 roku, w porównaniu do 11 lat w ATTRh Val30Met typu wczesnego [Adams 2021, Adams 2013].

Jednym z elementów terapii ATTRh jest poprawa jakości życia poprzez złagodzenie objawów choroby. W tym celu wykorzystuje się między innymi leki przeciwbólowe, leki poprawiające motorykę przewodu pokarmowego, leki i urządzenia do leczenia objawów kardiologicznych (np. niewydolności serca, migotania przedsionków i zaburzeń ortostatycznych) [Kristen 2019]. Z kolei strategie terapeutyczne mające na celu modyfikację przebiegu ATTR-PN obejmują:

- przeszczepienie wątroby,
- stosowanie stabilizatorów transtyretyny,
- stosowanie leków wyciszających geny.

Na decyzję o rodzaju zastosowanej terapii wpływ mają czynniki takie jak: wiek chorego, jego stan ogólny, stopień zaawansowania choroby, dominujące objawy kliniczne oraz liczba i stopień niewydolności zajętych narządów [Poli 2023, Czyżewska 2020].

Analizowaną interwencją jest wutrisyran (Amvuttra®) w dawce 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące. Lek ten nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu chorych z polineuropatią w przebiegu ATTRh. Podmiot odpowiedzialny w niniejszej analizie wnioskuję o finansowanie ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego.

Refundacja leczenia wutrisyranem dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej rekomendowana jest przez organizacje takie jak HAS (Haute Autorité de Santé), SMC Scottish Medicines Consortium, TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket) oraz NICE (The National Institute for Health and Care Excellence).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych wutrisyranu (Amvuttra®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania wutrisyranu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego [AOTMiT 2016]:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Amyloidoza (skrobiawica) to heterogenna grupa chorób, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania złogów amorficznego białka o budowie włókienkowej, tzw. amyloidu. Złogi amyloidowe odkładając się w narządach, powodują ich uszkodzenie oraz upośledzenie funkcji. Zaburzenie budowy przestrzennej skutkuje pozbawieniem odkładanego białka jego funkcji i zapewnia odporność na działanie enzymów proteolitycznych.

Wyróżnić można amyloidozy uogólnione (systemowe), w których złogi amyloidu odkładają się w wielu narządach, ścianach naczyń i tkance łącznej oraz amyloidozy miejscowe (zlokalizowane) – ograniczone tylko do jednego narządu. Ponadto, klasyfikacja obejmuje podział na amyloidozy dziedziczne, będące następstwem mutacji określonego genu prekursorowego białka oraz amyloidozy nabyte [Szczeklik 2023, Czyżewska 2020].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna kodowana jest jako E85.1.

2.2 Typy amyloidozy

Typ amyloidozy określa się na podstawie białka amyloidowego, którego odkładanie prowadzi do powstawania zespołu objawów. Zgodnie z przyjętymi zasadami nazwa każdego amyloidu jest zbudowana z dwóch członów – początkowej litery „A” (od *amyloid*) oraz przyrostka pochodzącego od nazwy białka prekursorowego lub macierzystego [Puła 2018].

W rozdziale Aneks 1. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka zaprezentowano informacje dotyczące włókienkowych białek amyloidowych oraz ich prekursorów.

Przedmiotem niniejszej analizy jest stosowanie wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z polineuropatią (ang. *transthyretin amyloid polyneuropathy*, ATTR-PN), w związku z tym dalsza część opracowania skupiona będzie przede wszystkim na tym typie amyloidozy.

2.3 Etiologia i patogeneza

W organizmie ludzkim białka pierwotnie tworzą strukturę pierwszorzędową, czyli prosty łańcuch aminokwasowy, który następnie ulega pofałdowaniu. Proces ten prowadzi do utworzenia struktur trójwymiarowych oraz uzyskania określonej konformacji.

W procesie powstawania amyloidu dochodzi do nieprawidłowego fałdowania natywnych struktur białek prekursorowych, które w następstwie wykazują tendencję do agregacji. Konsekwencją tego jest powstawanie tzw. protofilamentów, czyli długich β -harmonijek, w których nici β układają się prostopadle do osi tworzącego amyloid włókienka białkowego. Pojedynczy protofilament utworzony jest z co najmniej dwóch połączonych β -harmonijek, z kolei włókno amyloidu tworzy kilka protofilamentów, skręcających się wokół siebie. Długości włókien amyloidowych są zróżnicowane, a ich średnice mieszczą się w granicach od 7 do 12 nm.

Cechą charakterystyczną włókien amyloidowych jest to, że są strukturami nierozgałęzionymi, nierozpuszczalnymi w roztworach fizjologicznych oraz stosunkowo odpornymi na proteolizę [Czyżewska 2020, Gillmore 2006].

Mimo że nie wyjaśniono dokładnie, co prowadzi do przyjęcia przez białka nieprawidłowej konformacji, wymienia się kilka czynników predysponujących do zainicjowania procesu amyloidogenezy:

- występowanie prawidłowego białka w bardzo wysokich stężeniach, np. osoczowy amyloid A (SAA) w przewlekłych stanach zapalnych,
- pojawienie się nowego białka lub wariantu białka o strukturze nieprawidłowej - amyloidogenezy,
- zastąpienie pojedynczego aminokwasu w białku, stanowiące wynik mutacji, np. amyloidozy dziedziczne,
- obecność prawidłowego białka w niskich stężeniach, ale przez bardzo długi czas, np. transtyretyny (TTR) w amyloidozie typu dzikiego,
- przebudowa proteolityczna białka prekursorowego, np. β -amyloidu w chorobie Alzheimera,
- osłabienie mechanizmów obronnych związane ze starzeniem się organizmu,
- rozpad tetrameru białkowego na monomery, które inicjują proces amyloidogenezy, np. mutacja genu transtyretyny w polineuropatii amyloidowej,
- środowisko pozakomórkowe, np. obecność glikozaminoglikanów (GAG) [Czyżewska 2020].

2.3.1 ATTR

W przypadku amyloidozy transtyretynowej białkiem prekursorowym jest transtyretyna (TTR), która w warunkach fizjologicznych jest białkiem transportowym dla tyroksyny i retinolu. TTR jest syntetyzowana przede wszystkim w wątrobie.

Wyróżnia się dwa typy ATTR:

- amyloidoza ATTR typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*, ATTRwt),
- dziedziczna amyloidoza ATTR (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis*, ATTRh; ang. *mutant transthyretin amyloidosis*, ATTRm; *variant transthyretin amyloidosis*, ATTRv).

Postać dziedziczna ATTR jest spowodowana dziedziczną autosomalnie dominującą mutacją w genie TTR. W wyniku mutacji dochodzi do destabilizacji i rozpadu tetrameru białkowego. Uwolnione w wyniku rozpadu monomery łączą się w nieprawidłowy sposób, tworząc włókna amyloidowe, które odkładają się w tkankach. Do tej pory zidentyfikowano ponad 100 wariantów mutacji ATTR, do których zaliczyć można: Val30Met, Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala oraz Ile68Leu [Müller 2020, Maurer 2019].

Z kolei w przypadku ATTR typu dzikiego białkiem prekursorowym dla amyloidu jest niezmutowana transtyretyna, która wraz z upływem czasu wykazuje większą tendencję do rozpadu

na monomery. Prowadzi to do powstawania włókien amyloidowych i w konsekwencji tworzenia złogów białkowych [Müller 2020].

2.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie amyloidozy składa się z kilku etapów takich jak:

- potwierdzenie obecności amyloidu w tkankach,
- określenie typu amyloidozy oraz rodzaju białka prekursorowego,
- ocena zajęcia narządowego i określenie stopnia upośledzenia funkcji narządów [Wechalekar 2016].

Ponadto, w przypadku amyloidozy dziedzicznej konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki genetycznej.

Pomocnicze badania laboratoryjne

Wśród pomocniczych badań laboratoryjnych przeprowadzanych podczas rozpoznania amyloidozy wymienić można:

- badanie moczu,
- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy,
- oznaczenie aktywności enzymów cholestatycznych w surowicy,
- oznaczenie występowania wolnych łańcuchów lekkich w surowicy lub w moczu,
- oznaczenie stężenia markerów sercowych (troponiny, NT-proBNP),
- oznaczenie markerów stanu zapalnego (OB, CRP i SAA w surowicy) [Szczeklik 2023].

Potwierdzenie obecności amyloidu

Niezależnie od typu amyloidozy, podstawą diagnostyki tej choroby jest wykrycie włókien amyloidowych w badaniu histopatologicznym. U większości pacjentów w tym celu przeprowadza się biopsję aspiracyjną podskórnej tkanki tłuszczowej powłok brzusznych lub biopsję gruczołów ślinowych wargi dolnej albo gruczołów błony śluzowej przewodu pokarmowego. Takie postępowanie pozwala na minimalizację ryzyka powikłań towarzyszących biopsji narządowej, w szczególności powikłań krwotocznych. Jeśli jednak podejrzewa się amyloidozę pomimo ujemnego wyniku biopsji tkanek łatwo dostępnych, konieczne jest przeprowadzenie biopsji narządu, w którym prawdopodobnie zgromadzone są złogi, np. nerki, wątroby lub serca [Szczeklik 2023, Wechalekar 2016].

Standardową procedurą, służącą do oceny pozyskanych wycinków, jest barwienie tkanki czerwienią Kongo. Włókna amyloidowe, które związały barwnik, w mikroskopie świetlnym widoczne są jako pomarańczowoczerwone złogi zewnątrzkomórkowe, w mikroskopie spolaryzowanym jako jasnozielone dwójłomne depozyty. Wykrycie amyloidu możliwe jest także za pomocą mikroskopii elektronowej – złogi widoczne są jako nierozgałęzione, linearne, chaotycznie ułożone włókna o średnicy ok. 7 - 12 nm i długości ok. 30 - 10000 nm [Czyżewska 2020].

Określenie typu amyloidozy

Identyfikacja amyloidu oraz diagnostyka różnicowa przeprowadzane są między innymi w oparciu o metody immunomorfologiczne, w których wykorzystywane są znakowane przeciwciała przeciwko np. elementom łańcuchów lekkich immunoglobulin κ i λ , łańcuchom ciężkim immunoglobulin, SAA, fibrynogenowi czy białkom dominującym w danej populacji amyloidoz dziedzicznych (np. ATTR) [Czyżewska 2020].

Złotym standardem w określaniu typu włókien amyloidowych jest spektroskopia mas. Pozy-skiwanie pojedynczych komórek z utrwalonego wycinka zabarwionego czerwinią Kongo, możliwe jest dzięki zastosowaniu mikrodysekcji laserowej. Następnie próbki są poddawane trawieniu trypsyną, a w kolejnym etapie przeprowadzana jest tandemowa spektrometria mas. Algorytm dopasowuje uzyskane masy peptydów do referencyjnej bazy danych sekwen-cji białkowych [Wechalekar 2016].

Diagnostyka genetyczna

W celu potwierdzenia dziedzicznego wariantu amyloidozy transtyretynowej, konieczne jest przeprowadzenie badania genetycznego. W poniższej tabeli przedstawiono testy wykorzy-stywane w diagnostyce ATTRh, wraz z informacjami dotyczącymi ich czułości, specyficzności i wydajności. Najczęściej wykorzystywaną techniką jest sekwencjonowanie całego regionu kodującego metodą Sanger [GTR, Orphanet].

Tab. 1. Testy genetyczne wykorzystywane w diagnostyce ATTRh [OJRD 2013].

Metoda	Czułość	Specyficzność	Wydajność	Cel testu
PCR-RFLP	wysoka	wysoka	średnia	Wykrywanie po-dejrzewanych mutacji w genie TTR
PCR w czasie rze-czywistym	wysoka	wysoka	wysoka	Wykrywanie po-dejrzewanych mutacji w genie TTR
PCR-SSCP	średnia	średnia	średnia do wyso-kiej	Badanie przesie-wowe w kierunku nieznanymi muta-cji w genie TTR
Sekwencjonowa-nie	wysoka	wysoka	niska	Wykrywanie nie-znanych mutacji w genie TTR

TTR – transtyretyna; PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); RFLP – polimorfizm miejsc restrykcyjnych (ang. *restriction fragments length polymorphism*); PCR - SSCP – polimorfizm konformacji pojedynczej nici (ang. *single strand conformation polymorphism*)

W przypadku potwierdzenia dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u pacjenta, zalecane jest także przeprowadzenie badań genetycznych wśród krewnych chorego, co pozwala na wykrycie bezobjawowych nosicieli mutacji [OJRD 2013].

Badania obrazowe wykorzystywane w rozpoznaniu i diagnostyce różnicowej amyloidozy

Do badań obrazowych wykorzystywanych w diagnostyce amyloidozy należą między innymi:

- scyntygrafia z użyciem znakowanego ^{113}I surowiczego amyloidu P (SAP) - umożliwia zobrazowanie złogów amyloidowych zgromadzonych np. w wątrobie, nerkach, śledzionie czy kościach;
- scyntygrafia oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu z wykorzystaniem $^{99\text{mTc}}$ -DPD, $^{99\text{mTc}}$ -PYP oraz $^{99\text{mTc}}$ -HMDP.
- elektrokardiografia i echokardiografia - diagnostyka amyloidozy serca,
- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego - diagnostyka amyloidozy serca,
- elektromiografia - w diagnostyce amyloidozy z polineuropatią [Wechalekar 2016, OJRD 2013].

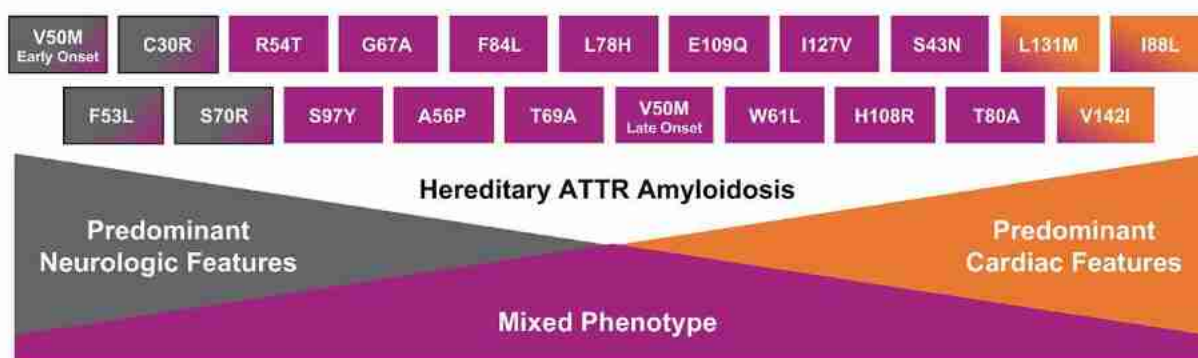
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.5.1 Obraz kliniczny i przebieg choroby

Objawy amyloidozy są nieswoiste oraz zależne od rodzaju zajętych narządów i stopnia ich uszkodzenia, co z kolei uwarunkowane jest strukturą białka amyloidowego i czasem trwania choroby [Puła 2018]. Wśród objawów ogólnych wymienić można:

- osłabienie,
- chroniczne zmęczenie,
- nudności,
- utratę masy ciała [Czyżewska 2020].

W zależności od typu mutacji genu kodującego TTR, ATTRh objawia się polineuropatią lub kardiomiopatią, jednak najczęściej obserwuje się mieszany fenotyp kliniczny obejmujący obie prezentacje [Maurer 2019]. Korelacja genotyp-fenotyp w ATTRh została zaprezentowana na Rys. 1.



Rys. 1. Korelacja genotyp-fenotyp w ATTRh [Maurer 2019]

W przypadku ATTR-PN, do początkowych objawów choroby zaliczyć można:

- objawy czuciowe, np. ból, parestezje i drętwienie w stopach,

- dysfunkcje autonomiczne, np. zaburzenia trawienia i zaburzenia erekcji;
- objawy ogólne, np. zmęczenie, utrata masy ciała i owrzodzenia części podeszwowej stopy.

Utrata czucia postępuje wraz z rozwojem choroby i ostatecznie obejmuje kończyny dolne oraz dłonie i ramiona. W przypadku amyloidozy w wysokim stadium zaawansowana może dojść do utraty odruchów, zmniejszenia zdolności motorycznych i osłabienia mięśni [Adams 2021].

Najczęstszą mutacją skutkującą występowaniem objawów neurologicznych w ATTRh jest mutacja Val30Met. Pacjenci z ATTR Val30Met klasyfikowani są do jednej z dwóch grup - z wczesnym lub późnym początkiem choroby. Grupy te różnią się obrazem klinicznym oraz przebiegiem choroby.

Wczesna postać ATTR Val30Met diagnozowana jest na obszarach endemicznych takich jak Portugalia, Brazylia i Japonia, a jej objawy występują przed 50. rokiem życia. Postać ta charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem penetracji mutacji genu oraz w większości przypadków dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku ATTR. U pacjentów z wczesną postacią choroby najczęściej obserwuje się zależną od długości neuropatię małych włókien z dysfunkcją układu autonomicznego, do której objawów zaliczyć można m.in. utratę czucia powierzchownego (w tym nocycepcji i termorecepcji), parestezję i allodynię stóp, owrzodzenie podeszwowej części stóp oraz dysfunkcje autonomiczne w tym niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia erekcji, pęcherz neurogeny i zaburzenia wypróżniania). Często obserwuje się również występowanie bloków przewodzenia serca, wymagających wszczęcia rozrusznika [Namiranian 2022, Adams 2021, Sekijima 2015].

ATTRh Val30Met o późnym początku dotyczy pacjentów po 50. roku życia. Postać ta diagnozowana jest głównie na obszarach nieendemicznych i charakteryzuje się niskim współczynnikiem penetracji mutacji genu, często ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku ATTR oraz dominacją mężczyzn w populacji chorych. W przeciwieństwie do wczesnej postaci ATTRh Val30Met, postać późna związana jest przede wszystkim z występowaniem polineuropatii czuciowo-ruchowej dużych włókien już w początkowym etapie choroby. Charakterystyczne dla postaci późnej jest także występowanie obustronnego zespołu cieśni nadgarstka. W postaci tej dysfunkcje autonomiczne pojawiają się w późniejszym okresie choroby i przebiegają stosunkowo łagodnie. Późna postać ATTRh Val30MET cechuje się szybszą progresją niż postać wczesna. W miarę rozwoju choroby u pacjentów może dojść do niewydolności serca wynikającej z obecności złogów amyloidu [Namiranian 2022, Sekijima 2015].

Tab. 2. Porównanie obrazu klinicznego wczesnej i późnej postaci ATTRh Val30Met [dopisać źródło]

Typ ATTRh	Neuropatia małych włókien	Dysfunkcje autonomiczne	Neuropatia dużych włókien	Zespół cieśni nadgarstka
Wczesna postać Val30Met	+++ Wczesne wystąpienie objawów	+++ Wczesne wystąpienie objawów	++ Późne wystąpienie objawów	
Późna postać Val30Met	+	++ Późne wystąpienie objawów	++ Wczesne wystąpienie objawów	+++

			(początkowo z przewagą objawów w kończynach górnych)	
--	--	--	--	--

+ rzadko, ++ często, +++ bardzo często

2.5.2 Klasyfikacja zaawansowania ATTRh przebiegającej z polineuropatią

W celu oceny stopnia zaawansowania polineuropatii w przebiegu ATTRh stosuje się jedną z dwóch klasyfikacji - Coutinho z roku 1980 lub Yamamoto z roku 2007 (Tab. 3). Oba systemy oceny przygotowane są w oparciu o postępujące w przebiegu choroby problemy z poruszaniem się.

Tab. 3. Stopień zaawansowania polineuropatii w ATTRh [Adams 2021]

Coutinho		Czas trwania stadium [lata]		Yamamoto	
		Wczesna postać ATTR Val30Met	Późna postać ATTR Val30Met, inne warianty mutacji		
Stadium 0	Brak objawów.	—	—	PND 0	Brak objawów.
Stadium I	Choroba jest ograniczona do kończyn dolnych. Chory nie potrzebuje pomocy przy poruszaniu się. Lekkie osłabienie prostowników dużych palców.	5,6 ± 2,8	2-4	PND I	Występują zaburzenia czucia w kończynach. Chory zachowuje pełną zdolność poruszania się.
				PND II	U chorego występują problemy z chodzeniem, jednak bez konieczności korzystania z laski inwalidzkiej.
Stadium II	Objawy ruchowe w kończynach dolnych postępują. Pojawia się osłabienie i zanik mięśni. Następuje umiarkowana progresja rozwoju niepełnosprawności.	4,8 ± 3,6	2-3	PND IIIa	Podczas chodzenia chory musi korzystać z jednej laski lub kuli inwalidzkiej.
				PND IIIb	Podczas chodzenia chory musi korzystać z dwóch lasek lub kul inwalidzkich.

Coutinho		Czas trwania stadium [lata]		Yamamoto	
		Wczesna postać ATTR Val30Met	Późna postać ATTR Val30Met, inne warianty mutacji		
	Chory potrzebuje pomocy przy poruszaniu się.				
Stadium III	Występuje silne osłabienie i arefleksja. Chory jest zmuszony do leżenia w łóżku lub korzystania z wózka inwalidzkiego.	2,3 ± 3,1	1-2	PND IV	Chory jest zmuszony do leżenia w łóżku lub korzystania z wózka inwalidzkiego.

PND – zmodyfikowana skala niepełnosprawności w polineuropatii

2.5.3 Powikłania

Powikłania związane z ATTRh są zróżnicowane i zależą od miejsca gromadzenia złogów amyloidowych. Przykłady schorzeń, które mogą rozwinąć się wraz z progresją amyloidozy przebiegającej z polineuropatią, zostały przedstawione w Tab. 4.

Tab. 4. Powikłania ATTR-PN [Namiranian 2022, ABN 2023]

Układ lub narząd	Powikłania amyloidozy
Obwodowy i autonomiczny układ nerwowy	- ciężkie upośledzenie ruchowe, czuciowe - zaburzenia autonomiczne - kacheksja - zaburzenia równowagi - zaburzenia chodu lub utrata zdolności samodzielnego poruszania się - owrzodzenie kończyn
Ośrodkowy układ nerwowy	- udar mózgu - krwotok śródmózgowy - drgawki - demencja - ataksja - epizody przemijających ataków niedokrwienych - utrata wzroku - niedowład połowiczny
Serce	- kardiomiopatia restrykcyjna - niewydolność serca, także niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

	• zaburzenia przewodzenia • częstoskurcz przedsionkowy, • pogrubienie zastawek • zwiększona echogeniczność mięśnia sercowego
Gałka oczna	• suchość oczu • zmętnienie ciała szklanego • jaskra • angiopatia amyloidowa
Nerki	• zespół nerczycowy • zespół nefrytyczny • niewydolność nerek

2.5.4 Rokowanie

Rokowanie w przebiegu amyloidozy jest zależne od rodzaju i stopnia uszkodzenia narządu, w którym doszło do odkładania złogów amyloidowych. Występowanie powikłań sercowych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, ponieważ są one jedną z głównych przyczyn śmierci pacjentów chorujących na amyloidozę. Istotny wpływ na rokowanie ma również czas rozpoznania i co za tym idzie czas rozpoczęcia terapii. Opóźnienia diagnostyczne w przypadku amyloidozy ATTRh wahają się od 3 do 4 lat i wynikają z nieswoistości objawów choroby. Średni czas przeżycia od wystąpienia objawów waha się od 6 do 12 lat i jest zależny od wariantu amyloidozy. Gorsze rokowanie obserwuje się w przypadku późnej postaci ATTRh Val30Met, w której mediana czasu przeżycia wynosi 7,3 roku, w porównaniu do 11 lat w ATTRh Val30Met typu wczesnego [Adams 2021, Adams 2013].

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacowanie światowej chorobowości

Dziedziczna amyloidozę transtyretynową przebiegającą z polineuropatią jest chorobą rzadką. Przypadki ATTR z polineuropatią odnotowano w 36 krajach na całym świecie, jednak główne ogniska endemiczne znajdują się w Portugalii, Szwecji i wybranych regionach Japonii (Nagano, Kumamoto i Ishikawa). Wskazuje się, że światowa populacja chorych liczy 5000-10 000 osób, jednak należy zauważyć, że szacunki epidemiologiczne są utrudnione z uwagi na niedodiagnozowanie i błędne rozpoznania wynikające ze zróżnicowanego obrazu klinicznego choroby i niespecyficznych objawów, zwłaszcza na obszarach nieendemicznych [Schmidt 2018].

W roku 2018 opublikowana została praca Schmidta *et al.*, w której światowa częstość występowania ATTR przebiegającej z polineuropatią została oceniona na podstawie dowodów epidemiologicznych z ognisk endemicznych i danych dla innych obszarów pozyskanych w ramach przeglądu systematycznego literatury pochodzących z lat 2005-2015 (włącznie). Wyniki ekstrapolowano tak, aby uzyskać estymowane wartości chorobowości dla obszarów, w których odnotowano przypadki ATTR z polineuropatią, ale nie opublikowano szacunków częstości zachorowań. W analizie uwzględniono 42 państwa, dla których oszacowana skumulowana war-

tość chorobowości wynosiła 10 186 osób (zakres 5526-38 468). W najbardziej konserwatywnym scenariuszu chorzy w krajach uznawanych za obszary endemiczne (Portugalia, Szwecja i Japonia) stanowili łącznie 43% przypadków. Szacunki te należy interpretować z dużą ostrożnością z uwagi na niejednorodność dowodów i umiarkowane ryzyko błędu systematycznego, jednak warto podkreślić, że przytoczone estymacje wskazują, że częstość występowania ATTR-PN jest większa niż ogólnie przyjęty zakres 5000-10 000 przypadków. Podkreśla to konieczność zwiększania wiedzy w zakresie diagnozy chorób rzadkich [Schmidt 2018].

Szczegółowe szacunki chorobowości w poszczególnych krajach uwzględnionych w analizie zaprezentowano w rozdziale Aneks 2. Szacowanie światowej chorobowości.

Portugalia

W badaniu obserwacyjnym Inês 2018 wykazano, że w latach 2010-2016 średnia zapadalność na ATTR-PN w Portugalii wynosiła 0,87/100 000 (95% CI: 0,68-1,10), co odpowiadało 71 nowym przypadkom rocznie. Średni wiek w momencie początku choroby w przypadku nowo zdiagnozowanych chorych wynosił $42,8 \pm 15,0$ lat. W latach 2010-2016 średnio 56,0% nowych przypadków stanowili mężczyźni [Inês 2018]. Dane dotyczące zapadalności przedstawiono w tabeli Tab. 5.

W przytoczonym badaniu oszacowano także surową chorobowość w Portugalii w roku 2016. Wynosiła ona 22,93/100 000 dorosłych mieszkańców (95% CI 21,90-23,99), co odpowiada 1 865 przypadków (45,8% mężczyzn; średni wiek: $52,3 \pm 15,4$ lat) [Inês 2018]. Informacje dotyczące chorobowości zostały zebrane w Tab. 6.

Tab. 5. Zapadalność na ATTR-PN w Portugalii w latach 2010-2016 [Inês 2018].

Rok	Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów	Populacja osób dorosłych	Nowi pacjenci na 100 000 dorosłych (95% CI)	Płeć męska (%)	Późny początek choroby** (%)	Wiek w momencie początku choroby** (lata)	
						Średnia ± SD	Mediana (IQR)
2010	80	8 273 321	0,97 (0,77-1,20)	53,8	22,4	39,3±13,1	35 (30-47)
2011	74	8 251 086	0,90 (0,70-1,13)	47,3	23,6	41,0±14,1	35 (31-49)
2012	74	8 206 405	0,90 (0,71-1,13)	59,5	16,4	39,4±11,8	35 (31-46)
2013	82	8 158 614	1,01 (0,80-1,25)	53,7	28,8	42,6±15,2	38 (31-52)
2014	67	8 118 501	0,83 (0,64-1,05)	59,7	32,8	43,8±15,5	42 (29-55)
2015	69	8 093 296	0,85 (0,66-1,08)	60,9	37,7	46,1±15,8	41 (33-59)
2016	54	8 133 909	0,66 (0,50-0,87)	59,3	44,4	49,3±17,6	47 (34-66)
7 lat*	71	8 176 447	0,87 (0,68-1,10)	56,0	28,7	42,8±15,0	38 (31-53)

* Średnia z lat 2010-2016.

** Dane dotyczące wieku w momencie początku choroby były dostępne dla 491 z 500 przypadków.

Tab. 6. Oszacowana chorobowość na ATTR-PN w Portugalii w 2016 roku [Inês 2018].

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów			Populacja osób dorosłych			Pacjenci na 100 000 dorosłych (95% CI)			Stosunek płci*
	Mężczyźni	Kobiety	Wszyscy	Mężczyźni	Kobiety	Wszyscy	Mężczyźni	Kobiety	Wszyscy	
18-24	7	13	20	366 202	356 375	722 577	1,91 (0,77-3,94)	3,65 (1,94-6,24)	2,77 (1,69-4,27)	0,52
25-34	82	69	151	542 366	556 566	1 098 932	15,12 (12,02-18,77)	12,40 (9,65-15,69)	13,74 (11,64-16,12)	1,22
35-44	286	234	520	699 165	763 399	1 462 564	40,91 (36,30-45,93)	30,65 (26,85-34,84)	35,55 (32,56-38,75)	1,33
45-54	188	263	451	685 737	755 217	1 440 954	27,42 (23,64-31,63)	34,82 (30,74-39,3)	31,30 (28,48-34,33)	0,79
55-64	124	169	293	613 401	693 485	1 306 886	20,22 (16,81-24,1)	24,37 (20,83-28,33)	22,42 (19,93-25,14)	0,83
65-74	112	111	223	485 431	590 654	1 076 085	23,07 (19,00-27,76)	18,79 (15,46-22,63)	20,72 (18,09-23,63)	1,23
≥75	55	152	207	393 600	632 311	1 025 911	13,97 (10,53-18,19)	24,04 (20,37-28,18)	20,18 (17,52-23,12)	0,58
Razem	854	1 011	1 865	3 785 902	4 348 007	8 133 909	22,56 (21,07-24,12)	23,25 (21,84-24,73)	22,93 (21,9-23,99)	0,97

* Stosunek płci - chorobowość mężczyzn/chorobowość kobiet

Szwecja

W pracy Parman 2016 wskazano, że w populacji Szwecji najczęściej występującym typem mutacji TTR jest mutacja Val30Met (95% przypadków) [Parman 2016]. W 2016 r. częstość występowania ATTR spowodowanej mutacją Val30Met oszacowano na 253 przypadków na 9,8 miliona mieszkańców, ze średnią liczbą 35 nowych przypadków rocznie. Większość rodzin dotkniętych tą mutacją pochodzi z północnych obszarów kraju (hrabstwa Västerbotten i Norrbotten). W porównaniu do Portugalii, w Szwecji pierwsze objawy choroby występują później, głównie w szóstej dekadzie życia [Gorram 2021].

Japonia

W badaniu Kato-Motozaki 2008 przeanalizowano przypadki polineuropatii w przebiegu amyloidozy zdiagnozowane w Japonii w latach 2003-2005. Chorobowość oszacowano na 0,87-1,1/1 000 000 osób, przy czym trzy największe ogniska zachorowań znajdowały się w prefekturach Nagano, Kumamoto oraz Ishikawa (Tab. 7).

W prefekturze Ishikawa zidentyfikowano 27 pacjentów cierpiących na polineuropatię, przy czym u wszystkich chorych była ona związana z amyloidozą transtyretynową. W 10 spośród 11 rodzin ATTR-PN była spowodowana mutacją Val30Met. W Tab. 8 przedstawiono porównanie danych demograficznych i parametrów klinicznych pacjentów z ATTR-PN Val30Met w poszczególnych regionach [Kato-Motozaki 2008].

Tab. 7. Chorobowość na 1 000 000 osób* w prefekturach Japonii o największej liczbie zachorowań na ATTR-PN [Kato-Motozaki 2008]

Rok	Nagano	Kumamoto	Ishikawa
2003	15,5	10,1	3,5
2004	11,0	10,3	3,6
2005	12,2	10,1	4,2

*Przeprowadzono korektę chorobowości pod kątem dostępności danych dla każdej z prefektur.

Tab. 8. Porównanie danych demograficznych i parametrów klinicznych pacjentów z ATTR-PN Val30Met [Kato-Motozaki 2008].

	Nagano	Kumamoto	Ishikawa	Nieendemiczne obszary Japonii	Portugalia	Szwecja
Średni wiek w momencie początku choroby (lata)	33,8	35,6	62,9	62,7	33,5	53
Stosunek mężczyzn do kobiet	1:1	1:1,1	1,2:1	10:1	1,9:1	2:1
Pozytywny wywiad rodzinny	Częsty	Częsty	Częsty	Rzadki	Częsty	Częsty
Najczęstsze początkowe objawy	Zaburzenia sensoryczne, dysfunkcje autonomiczne	Zaburzenia sensoryczne, dysfunkcje autonomiczne	Zaburzenia sensoryczne, dysfunkcje autonomiczne	Zaburzenia sensoryczne	Zaburzenia sensoryczne, dysfunkcje autonomiczne	Zaburzenia sensoryczne, dysfunkcje autonomiczne
Dysfunkcje autonomiczne	Ciężki przebieg	Ciężki przebieg	Umiarkowany przebieg	Łagodny przebieg	Ciężki przebieg	Ciężki przebieg
Średni wiek w momencie zgonu (lata)	Brak danych	46,6	70,0	Brak danych	40,8	65,6
Średni czas trwania choroby (lata)	12-15	9,8	8,4	Brak danych	10,6	12

Włochy

W badaniu Russo 2020 analizie poddano 447 przypadków uwzględnionych we włoskim krajowym rejestrze ATTRv (260 pacjentów objawowych i 187 bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR). Na podstawie danych z rejestru chorobowość we Włoszech oszacowano na 4,33/1 000 000, przy czym większą częstość zachorowań zaobserwowano w południowych regionach Włoszech - chorobowość w Kalabrii i Sycylii wynosiła odpowiednio 9,2/1 000 000 oraz 9,3/1 000 000 [Russo 2020].

Wśród wszystkich analizowanych przypadków zarejestrowano trzydzieści jeden różnych mutacji genu TTR. Mutacja Val30Met stanowiła trzecią najczęstszą mutację w całej grupie badanych (90/447 przypadków) i najczęstszą mutację wśród pacjentów objawowych (60/260 przypadków). U 80% pacjentów z mutacją Val30Met choroba miała późny początek [Russo 2020].

Objawy polineuropatii czuciowej i/lub ruchowej były obecne u 124/260 pacjentów (47,7%), objawy kardiomiopatii u 67/260 (25,8%), a dysfunkcje autonomiczne u 9/260 (3,5%). Zespół cieśni nadgarstka zdiagnozowano u 21/260 pacjentów (8,1%). Mieszany fenotyp na początku choroby stwierdzono u 39/260 (15%) [Russo 2020].

Szczegółowe informacje dotyczące demografii i charakterystyki klinicznej osób uwzględnionych w badaniu Russo 2020 znajdują się w Tab. 9.

Tab. 9. Demografia i parametry kliniczne na podstawie Russo 2020

	Ogół	I68L	F64L	V30M	E89Q	V122I	Y78F	T49A
Pacjenci objawowi								
N	260	47	58	60	33	13	13	10
%	100	18,1	22,3	23,1	12,7	5,0	5,0	3,5
Stosunek mężczyzn do kobiet	2,3/1	2,6/1	3,8/1	3/1	1,3/1	3,3/1	12/1	0,8/1
Średni wiek (lata)	67,1	72,4	70,2	66,2	58,5	73,7	72,6	49,4
Zakres wieku (lata)	30-87	56-82	44-86	44-87	43-79	64-87	61-87	30-64
Średni wiek w momencie początku choroby	60,3	67,9	63,7	58,9	50,5	67,5	64,1	43,9
Zakres wieku w momencie początku choroby	29-82	47-79	42-80	31-81	37-70	56-82	55-81	30-55
Liczba pacjentów z późnym początkiem choroby (≥50 lat)	216	45	56	48	18	13	13	2
%	83,1	95,7	96,6	80	54,5	100	100	20,0
Czas trwania choroby (lata) [średnia ± SD]	6,8 ± 4,7	4,5 ± 2,4	6,5 ± 4,4	7,2 ± 5,2	8,0 ± 4,4	6,2 ± 4,2	8,5 ± 5,0	5,5 ± 3,4
Fenotyp na początku choroby	P	K	P	P	P	K	P	DYS
Najczęstsze objawy na początku choroby		Duszność	Parestezje kończyn dolnych	Parestezje kończyn dolnych	Zespół cieśni nadgarstka	Duszność	Parestezje kończyn dolnych	Utrata masy ciała
Fenotyp w dniu przeprowadzenia		P+ K+++ Dys+	P+++ K+ Dys+	P+++ K+ Dys+	P++ K++ Dys++	P++ K+++ Dys+	P+++ K+ Dys+	P++ K++ Dys+++

analizy (1 stycznia 2019 r.)								
Bezobjawowi nosiciele mutacji genu TTR								
N	187	53	33	30	19	21	3	3
%	100	28,3	17,6	16,0	10,1	11,2	1,6	1,6
Stosunek mężczyzn do kobiet	0,7/1	1,1/1	0,7/1	0,7/1	0,7/1	0,4/1	0/1	0,5/1
Średni wiek (lata)	52,3	54,8	56,8	48,3	46,2	55,7	53,3	40,0
Zakres wieku (lata)	24-89	24-89	37-85	26-69	27-64	37-83	50-59	35-47

P – polineuropatia czuciowo-ruchowa

K – kardiomiopatia

DYS – dysautonomia

+ – postać łagodna (nieistotna klinicznie)

++ – postać umiarkowana (istotna klinicznie)

+++ – postać ciężka (dominująca klinicznie)

Polska

W roku 2020 opublikowana została praca, w której analizie poddano pacjentów, u których w Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1970-2019 zdiagnozowano ATTR-PN. Zidentyfikowano 16 pacjentów z ośmiu niespokrewnionych rodzin z pięcioma różnymi mutacjami TTR. W rodzinie, u której stwierdzono mutację Val71Ala, występowała ciężka postępująca polineuropatia o wczesnym początku, z wyraźnymi objawami wzrokowymi u kilku pacjentów. Kolejna rodzina z mutacją Ile73Val rozwinęła objawy w średnim wieku i charakteryzowała się mieszanym fenotypem neuropatycznym i kardiologicznym. W czterech niespokrewnionych rodzinach stwierdzono mutację Phe33Leu z mieszanym fenotypem neuropatycznym i kardiologicznym oraz późnym początkiem występowaniem objawów. Inne mutacje TTR zidentyfikowane w badanej grupie to: Val30Met i Asp38Val. Obie mutacje związane były z późnym początkiem choroby przebiegającej pod postacią neuropatii czuciowej, ruchowej i autonomicznej [Lipowska 2020].

Rejestr THAOS

Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) jest światowym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym dla pacjentów z amyloidozą transtyretynową (ATTR), zarówno dziedziczną, jak i typu dzikiego oraz bezobjawowych nosicieli mutacji TTR. W latach 2007-2021 do badania włączono 3779 pacjentów wykazujących objawy ATTR oraz 1830 bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR. Wśród wszystkich pacjentów uwzględnionych w rejestrze THAOS dominującym genotypem było Val30Met (49,6%). Kolejna pod względem częstości występowania była ATTRwt (23,5%) oraz ATTRh z mutacją Val122Ile (6,0%). Wariant Val30Met występował najczęściej w Europie (64,6%), Ameryce Południowej (80,3%) i Japonii (74,0%), a amyloidozą typu dzikiego była najpowszechniejsza w Ameryce Północnej (54,8%). Najwięcej przypadków ATTR zaobserwowano w Portugalii - 1647 pacjentów oraz Stanach Zjednoczonych 1366 pacjentów [Dispenzieri 2022].

We wszystkich podgrupach genotypowych większość pacjentów wykazujących objawy była płci męskiej - od 54,1% w grupie wczesnej postaci Val30Met do 93,9% w grupie ATTRwt. Średni wiek w momencie wystąpienia objawów wynosił 56,3 roku i był wyższy u pacjentów z amyloidozą ATTRwt w porównaniu z innymi typami choroby. Średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy w całej grupie wynosił 4,0 lata i wahał się od 2,0 lat w podgrupie z wczesną postacią Val30Met do 4,7 roku w podgrupie ATTRwt [Dispenzieri 2022].

Fenotyp przeważająco kardiologiczny występował u 40,7%, a fenotyp przeważająco neurologiczny u 40,1% pacjentów wykazujących objawy. Częstość występowania fenotypu mieszanego wynosiła 16,6%, a brak fenotypu zaobserwowano u 2,5% pacjentów. Fenotyp przeważająco neurologiczny definiowany był jako występowanie objawów neurologicznych lub żółdkowo-jelitowych o dowolnym nasileniu, bez niewydolności serca, duszności lub nieprawidłowego elektrokardiogramu z powodu zaburzeń rytmu. Fenotyp ten był najpowszechniejszy w Europie, Ameryce Południowej i Azji. Wśród objawowych pacjentów z mutacją Val30Met prezentacja przeważająco neurologiczna występowała w 72,8% przypadków. U większości pacjentów z fenotypem przeważająco neurologicznym lub mieszanym stadium choroby określone zostało jako I (52,1%) lub II (20,7%) w skali mPND (2.5.2) [Dispenzieri 2022].

Szczegółowe informacje dotyczące demografii próby i częstości występowania poszczególnych wariantów choroby u pacjentów objawowych uwzględnionych w rejestrze THAOS zostały zawarte w rozdziale Aneks 2. Szacowanie światowej chorobowości.

Podsumowanie

Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa przebiegająca z polineuropatią jest chorobą rzadką. Szacuje się, że średnia chorobowość wynosi około 10 000 przypadków (zakres 5526-38 468), przy czym częstość występowania różni się w zależności od regionu. Najwięcej przypadków mutacji TTR diagnozuje się na obszarach endemicznych takich jak Portugalia, Szwecja oraz Japonia.

Światowe dane epidemiologiczne wskazują, że najpowszechniejszym genotypem występującym w grupie pacjentów z objawową ATTR-PN jest Val30Met. Obserwuje się wysokie zróżnicowanie demograficzne pacjentów chorujących na ATTR-PN, jednak większość przytoczonych publikacji wskazuje na przewagę mężczyzn w populacji chorych. Zgodnie z danymi z rejestru THAOS, początek choroby najczęściej przypada na piątą dekadę życia, jednak w tym zakresie również występują znaczące różnice regionalne.

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Dziedziczna amyloidoza ATTR jest chorobą ogólnoustrojową, w związku z czym leczenie pacjentów wymaga multidyscyplinarnego podejścia. Terapią powinna obejmować zarówno ograniczenie wytwarzania prekursorów amyloidu oraz eliminację powstałych już włókien i złogów amyloidowych w tkankach i narządach, jak i leczenie objawowe chorób serca, nerek, oczu czy dysfunkcji układu nerwowego. Po zdiagnozowaniu ATTRh zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie leczenia w celu opóźnienia progresji choroby. Istotne jest również regularne monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR, tak aby w przypadku pojawienia się objawów amyloidozy możliwe było jak najszybsze wdrożenie odpowiedniej terapii [Luigetti 2020].

2.7.1 Leczenie pacjentów objawowych

Jednym z elementów terapii ATTRh jest poprawa jakości życia poprzez złagodzenie objawów choroby. W tym celu wykorzystuje się między innymi:

- leki przeciwbólowe takie jak gabapentyna, pregabalina i duloksetyna mające na celu minimalizację bólu neuropatycznego,
- leki poprawiające motorykę przewodu pokarmowego takie jak metoklopramid, polikarbofil wapnia i loperamid,
- leki i urządzenia do leczenia objawów kardiologicznych (np. niewydolności serca, migotania przedsionków i zaburzeń ortostatycznych) takie jak diuretyki pętlowe, inhibitory konwertazy angiotensyny, rozrusznik serca i β -blokery [Kristen 2019].

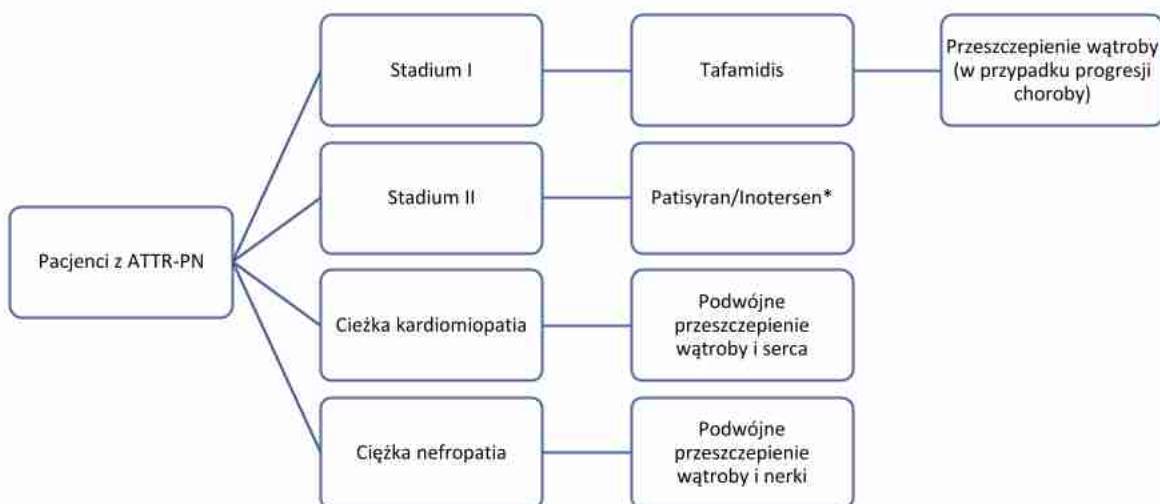
Z kolei strategie terapeutyczne mające na celu modyfikację przebiegu ATTR-PN obejmują:

- przeszczepienie wątroby,
- stosowanie stabilizatorów transtyretyny,

- stosowanie leków wyciszających geny.

Na decyzję o rodzaju zastosowanej terapii wpływ mają czynniki takie jak: wiek chorego, jego stan ogólny, stopień zaawansowania choroby, dominujące objawy kliniczne oraz liczba i stopień niewydolności zajętych narządów [Poli 2023, Czyżewska 2020].

Poniżej zaprezentowano schemat algorytmu terapeutycznego stosowanego w przypadku ATTR-PN (Schemat 1).



* Leki zatwierdzone do stosowania również w I stadium choroby.

Schemat 1. Algorytm terapeutyczny ATTR-PN na podstawie Cakar 2019

Transplantacja wątroby

Transtyretyna jest syntetyzowana głównie w wątrobie, pierwszą metodą leczenia amyloidozy ATTR było przeszczepienie wątroby, wprowadzone do praktyki klinicznej w latach 90. ubiegłego wieku. Transplantacja skutkuje zastąpieniem zmutowanego wariantu genu TTR genem typu dzikiego i spadkiem stężenia nieprawidłowej TTR w surowicy i redukcją złogów białkowych. Badanie retrospektywne przeprowadzone na 1940 pacjentach uwzględnionych w FAP World Transplant Registry wykazało, że 20-letnie przeżycie po transplantacji wątroby wynosiło 53,3%. Najlepsze efekty przeszczepienia obserwuje się u pacjentów z mutacją Val30Met. Do niezależnych pozytywnych czynników predykcyjnych zaliczyć można również niższy wiek w momencie transplantacji, krótki czas trwania choroby i wyższy wskaźnik mBMI. Głównymi przyczynami śmierci po transplantacji wątroby są posocznica, powikłania sercowo-naczyniowe oraz powikłania związane z przeszczepem [Poli 2023, Luigetti 2020].

Należy zaznaczyć, że w przypadku amyloidozy o fenotypie przeważająco kardiologicznym skuteczność transplantacji jest ograniczona, ponieważ u niektórych pacjentów dochodzi do dalszego gromadzenia TTR w sercu. Ponadto uszkodzenia OUN i oczu mogą nasilać się po przeprowadzeniu transplantacji, co związane jest z faktem, że część transtyretyny produkowana jest w splocie naczyniówkowym i nabłonku siatkówki. W przypadku pacjentów z

ciężką postacią kardiomiopatii lub nefropatii sugerowane jest przeprowadzenie podwójnego przeszczepienia wątroby i serca lub nerki [Cakar 2019].

Stabilizatory transtyreтины

Zadaniem stabilizatorów TTR jest zapobieganie dysocjacji białka i zmianom jego konformacji, które skutkują odkładaniem amyloidu. Do tej pory badaniom klinicznym poddano dwa leki pełniące rolę stabilizatorów TTR:

1. Tafamidis

Tafamidis jest doustnym, kinetycznym stabilizatorem TTR zatwierdzonym przez EMA w leczeniu amyloidozy transtyreтыnowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią I stopnia [Luigetti 2020].

Skuteczność tafamidisu sprawdzana była w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, w którym pacjenci otrzymywali placebo lub tafamidis w dawce 20 mg na dobę. W badaniu wzięli udział pacjenci z wczesną postacią amyloidozy ATTR-Val30Met. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były:

- analiza odpowiedzi na leczenie w skali Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NIS-LL) (pogorszenie o <2 punkty),
- analiza różnicy między grupami pod względem średniej zmiany łącznego wyniku w skali Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN, TQOL) w stosunku do wartości wyjściowej w populacji ITT (n = 125).

Te punkty końcowe zostały również ocenione w populacji podlegającej ocenie skuteczności (populacja EE, n = 87). Drugorzędowe punkty końcowe takie jak zmiany funkcji neurologicznych, stanu odżywienia i stabilizacji TTR, analizowano w populacji ITT. W badaniu nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami tafamidisu i placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych - NIS-LL (45,3% vs 29,5%; p = 0,068) i TQOL (2,0 vs 7,2; p = 0,116) w populacji ITT. W populacji EE leczenie tafamidsem spowodowało stabilizację TTR u 98% pacjentów i brak progresji neuropatii u 60% pacjentów (w porównaniu z 38% w grupie placebo). W populacji tej pacjenci leczeni tafamidsem wykazywali też lepsze wyniki pod względem jakości życia ocenianej w skali TQOL w porównaniu do grupy placebo (0,1 vs 8,9; p = 0,045) [Coelho 2012].

Krótko- i długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo tafamidisu w późnych postaciach ATTRh (mutacje Val30Met i mutacje inne niż Val30Met) oceniano w trzech otwartych badaniach klinicznych. Tafamidis był dobrze tolerowany we wszystkich badaniach, jednak nie zapobiegał on progresji niepełnosprawności w ciągu pierwszego roku leczenia. Progresja neuropatii korelowała z wyższym wiekiem i gorszym stanem ogólnym w momencie przystąpienia do badania [Luigetti 2020].

2. Diflunisal

Diflunisal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, pochodną kwasu salicylowego, która działa poprzez hamowanie cyklooksygenaz 1 i 2. Obecnie lek nie jest zatwierdzony w leczeniu pacjentów z ATTRh, więc w tym wskazaniu może być stosowany wyłącznie jako lek off-label. Przewlekłe stosowanie diflunisalu wiąże się ze

zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań żołądkowo-jelitowych i nerkowych [Poli 2023].

Wpływ diflunisalu na progresję polineuropatii u pacjentów z ATTR-PN analizowany był w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym 130 pacjentów z klinicznie potwierdzoną neuropatią obwodową lub autonomiczną przydzielono losowo do grupy otrzymującej diflunisal w dawce 250 mg lub placebo dwa razy dziennie przez okres dwóch lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym była różnica w progresji polineuropatii mierzona za pomocą skali Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę jakości życia według kwestionariusza Short Form-36 (SF-36) i zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (mBMI). Wykazano, że wynik NIS+7 wzrósł o 25,0 punktów (95% CI: od 18,4 do 31,6) w grupie placebo i 8,7 punktu (95% CI: od 3,3 do 14,1) w grupie diflunisalu. Wyniki oceny sprawności fizycznej przeprowadzonej za pomocą SF-36 spadły o 4,9 punktu (95% CI: od -7,6 do -2,2) w grupie placebo i wzrosły o 1,5 punktu (95% CI: od -0,8 do 3,7) w grupie diflunisalu ($p=0,003$). Wyniki sprawności psychicznej zmniejszyły się o 1,1 (95% CI: od -4,3 do 2,0) w grupie placebo i wzrosły o 3,7 (95% CI: od 1,0 do 6,4) w grupie otrzymującej diflunisal ($p=0,022$) [Berk 2013].

Leki wyciszające geny

Terapia ATTRh oparta na wykorzystaniu leków wyciszających geny ma na celu zmniejszenie produkcji transtyretyny w wątrobie poprzez ingerencję w jej mRNA. W strategii tej wykorzystywane są terapie należące do małych interferujących RNA (ang. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) lub oligonukleotydów antysensownych (ang. *antisense oligonucleotides*, ASO) [Luigetti 2020].

1. siRNA

Interferencja RNA jest procesem, w którym niekodujące, małe interferujące RNA (siRNA) hamuje ekspresję określonych genów poprzez pośredniczenie w degradacji mRNA. Kluczowe dla skuteczności terapii z wykorzystaniem siRNA jest dostarczenie cząsteczki do cytoplazmy komórki docelowej, unikając przy tym filtracji nerkowej oraz degradacji przez nukleazy i fagocyty. Jednym z rozwiązań tego problemu jest zamknięcie siRNA w nanocząsteczkach lipidowych, zastosowane w przypadku patisyranu, który został zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu ATTRh [Ioannou 2023, Luigetti 2020].

W badaniu APOLLO oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania patisyranu. W badaniu wzięło udział 225 pacjentów (148 w ramieniu patisyranu i 77 w grupie placebo) z amyloidozą ATTRh przebiegającą z polineuropatią. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana zaawansowania neuropatii po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej oceniona za pomocą zmodyfikowanej skali niepełnosprawności powiązanej z neuropatią mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wpływ patisyranu na jakość życia (ocenianą za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN), siłę motoryczną (NIS), niepełnosprawność, szybkość chodu (10-metrowy test chodu), stan odżywienia (mBMI) i zgłaszane przez pacjentów objawy autonomiczne (kwestionariusz COMPASS-31). W badaniu wykazano między innymi, że po 18 miesiącach u 56% pacjentów otrzymujących

patisyran nastąpiła poprawa wyników w skali mNIS+7 (zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej), w porównaniu do 4% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali patisyran i nie uzyskali poprawy w zakresie mNIS+7 (54 ze 137 pacjentów z dostępnymi danymi), mediana zmiany od wartości wyjściowej w mNIS+7 po 18 miesiącach była niższa niż obserwowana u wszystkich 51 pacjentów z dostępnymi danymi, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio wzrost o 9,9 punktu i o 26,5 punktu). Istotne różnice między grupami na korzyść patisyranu zaobserwowano również dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych. Po 18 miesiącach 51% pacjentów otrzymujących patisyran, odnotowało poprawę jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, w porównaniu z 10% pacjentów z grupy placebo. Poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w grupie patisyranu względem placebo zaobserwowano także w szybkości chodu w teście 10-metrowym (odpowiednio 53% i 13% pacjentów) i siły motorycznej (odpowiednio 40% i 1% pacjentów). Do zdarzeń niepożądanych częściej obserwowanych w grupie otrzymującej patisyran niż w grupie placebo należały reakcje związane z infuzją (19% w porównaniu z 9%) oraz obrzęk obwodowy (30% w porównaniu z 22%), jednak przebieg wymienionych zdarzeń był łagodny lub umiarkowany. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o dużym stopniu nasilenia (28% w grupie otrzymującej patisyran i 36% w grupie placebo) i poważnych zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 36% i 40%) była porównywalna w obu grupach [Adams 2018].

Lekiem, który również zaliczany jest do grupy siRNA, jest wutrisyran będący przedmiotem niniejszej analizy. Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki leku oraz dowodów jego skuteczności przedstawione zostały w dalszej części APD oraz w AKL.

2. ASO

Do oligonukleotydów antysensownych zatwierdzonych przez FDA i EMA w leczeniu ATTRh-PN zalicza się inotersen [Luigetti 2020]. Jego działanie opiera się na selektywnym wiązaniu mRNA TTR, skutkującym jego degradacją. Prowadzi to tym samym do zahamowania syntezy zarówno zmutowanego, jak i dzikiego typu transtyretyny [Poli 2023].

Skuteczność inotersenu została potwierdzona w badaniu NEURO-TTR, w którym wzięło udział 172 pacjentów (112 w grupie inotersenu i 60 w grupie placebo) z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w stadium I lub II. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zmiana zaawansowania neuropatii wyrażona w skali mNIS+7 (minimalna klinicznie istotna zmiana wynosiła 2 punkty) oraz zmiana jakości życia oceniona za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN po 15 miesiącach. W przypadku obu pierwszorzędownych punktów końcowych wyniki wskazywały na przewagę inotersenu. Wśród pacjentów otrzymujących inotersen średni wzrost wyniku w stosunku do wartości wyjściowej obliczonej w skali mNIS+7 wynosił 5,8 punktu (95% CI: 1,6-10,0) w porównaniu do 25,5 punktu w grupie placebo (95% CI: 20,2-30,8). W przypadku jakości życia w grupie inotersenu zanotowano wzrost o 1,0 punktu (95% CI: -3,2-5,2) w porównaniu do 12,7 punktu (95% CI: 7,4 do 17,9) w ramieniu placebo. Dalsza analiza pacjentów, którzy ukończyli okres interwencji wykazała, że u 36,5% pacjentów w grupie inotersenu nie nastąpił wzrost wyników w stosunku do wartości

wyjściowej wyrażonej w skali mNIS+7 (19,2% w grupie placebo), a u 50% nie zaobserwowano wzrostu wyników Norfolk QOL-DN (26,9% w grupie placebo). W trakcie badania doszło do pięciu zgonów, wszystkie wystąpiły w grupie otrzymującej inotersen. Cztery z pięciu zgonów wynikały z progresji lub powikłań choroby (dwa zgony z powodu kacheksji, jeden z powodu perforacji jelit i jeden z powodu zastoinowej niewydolności serca). Jeden pacjent w grupie otrzymującej inotersen zmarł w wyniku krwotoku śródczaszkowego spowodowanego spadkiem liczby płytek krwi poniżej $10\,000/\text{mm}^3$ [Benson 2018].

2.7.2 Monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji

Ocena wyjściowa i regularne monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji TTR pozwalają na wykrycie zmian już w początkowych stadiach choroby. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę, że wczesna diagnoza i szybkie rozpoczęcie terapii dają obecnie największe szanse na zminimalizowanie dalszej degeneracji nerwów i opóźnienie progresji choroby [Obici 2016].

Przeprowadzono kilka badań w celu identyfikacji neurofizjologicznych markerów wczesnego uszkodzenia małych włókien i oznak początkowego uszkodzenia nerwów. Wskaźniki funkcjonowania małych włókien – laserowe potencjały wywołane, współczulne reakcje skóry, progi czucia zimna i ciepła oraz zmienność rytmu serca – wykazały większą czułość w wykrywaniu wczesnych objawów polineuropatii w przebiegu ATTRh niż konwencjonalne testy neurofizjologiczne na dużych włóknach. Ponadto, ocena funkcji włókien sudomotorycznych za pomocą ilościowego badania odruchu aksonalnego lub systemu SUDOSCAN może pomóc w wykryciu wczesnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu dystalnych małych włókien nerwowych. Istnieją również dowody sugerujące, że neurografia metodą rezonansu magnetycznego o wysokiej rozdzielczości może wykryć i określić ilościowo uszkodzenie nerwów obwodowych w kończynach dolnych, nawet przed wystąpieniem objawów [Obici 2016].

Obecnie nie obowiązują żadne międzynarodowe wytyczne dotyczące monitorowania bezobjawowych nosicieli mutacji TTR, wdrażane są jednak lokalne protokoły zgodne z praktyką kliniczną odzwierciedlające doświadczenie klinicystów w regionalnych ośrodkach terapeutycznych. W związku z tym rekomendacje są niejednolite, co wynika z terytorialnego zróżnicowania populacji chorych pod względem występujących mutacji i cech fenotypowych. Na przykład w populacji portugalskiej ATTRh-PN często wiąże się z wczesnym wystąpieniem zaburzeń przewodzenia przy braku echokardiograficznych objawów kardiomiopatii oraz uszkodzeniem nerek już w początkowych stadiach choroby, dlatego w tym regionie rutynowo zaleca się ocenę parametrów serca (EKG i 24-godzinne monitorowanie metodą Holtera), a także badanie moczu [Obici 2016].

Osoby należące do rodzin pacjentów z ATTRh-PN o wczesnym początku regularnie poddawane są częstszym badaniom neurologicznym. Dodatkowo, wiek pierwszej oceny nosiciela mutacji w porównaniu z przewidywanym wiekiem zachorowania dla danego genotypu może mieć wpływ na wybór zestawu zalecanych badań [Obici 2016].

Poniżej zaprezentowane są wytyczne ATTReUNET dotyczące monitorowania bezobjawowych nosicieli mutacji TTR.

Tab. 10. Minimalne monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji TTR zalecane przez ATTReUNET [Obici 2016]

	Pierwsza ocena	Ocena po 12 miesiącach ^a
Historia choroby/ocena kliniczna		
Kwestionariusz oceny klinicznej	✓	✓
BMI	✓	✓
Funkcje sensomotoryczne		
Wrażliwość na ból związany z temperaturą w stopach i kończynach dolnych	✓	✓
NIS	✓	✓
Electromiografia, NCS	✓	✓
Współczulna reakcja skórna	✓	
Ilościowe testy sensoryczne ^b	✓	✓
Badania kardiologiczne		
EKG ^c	✓	✓
Echokardiografia ^c	✓	✓
NT-proBNP ^c	✓	✓
Odnerwienie serca ^{d,e}	✓	
Funkcja nerek		
Mikroalbuminuria ^f	✓	✓
Funkcje autonomiczne		
Zmienność tętna ^c	✓	✓
Zaburzenia funkcji układu pokarmowego	✓	✓
Test potowy ^{d,e,g}	✓	✓
Zaburzenia erekcji	✓	✓

EKG – elektrokardiografia; NCS – badanie przewodnictwa nerwowego (ang. nerve conduction study; NIS – Neurological Impairment Scale; NT-proBNP – N-końcowego fragmentu (pro) peptydu natriuretycznego typu B

^a W zależności od wieku pacjentów (większa częstotliwość u młodszych pacjentów), preferencji pacjenta oraz wywiadu klinicznego lub rodzinnego.

^b Nie przeprowadza się rutynowo; zwykle tylko w protokołach badań klinicznych lub na obszarach endemicznych (np. Porto).

^c Pacjenci z chorobą o późnym początku lub mutacją TTR inną niż Val30Met.

^d Scyntygrafia MIBG-123I nie jest obowiązkowa.

^e Nie jest wykonywane rutynowo w Szwecji u pacjentów bezobjawowych.

^f W Szwecji zamiast tego przeprowadza się testy na białkomocz.

^g Test 3-minutowy SUDOSCAN.

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.04.2024 r. Przeszukano strony następujących towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej:

- Canadian Neurological Sciences Federation (CNSF) za pośrednictwem Cambridge University Press & Assessment,
- International Society of Amyloidosis (ISA),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Guidelines International Network (GIN),

- Association of British Neurologists (ABN),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Orphanet Journal of Rare Diseases (OJRD),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- Genetic and Rare Diseases (GARD) Information Center,
- National Institutes of Health (NIH),
- The National Organization for Rare Disorders (NORD),
- American Neurological Association (ANA),
- American Academy of Neurology (AAN),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- European Network for TTR-FAP (ATTReuNET),
- American College of Cardiology (ACC),
- Brazilian Academy of Neurology (Academia Brasileira de Neurologia – ABN),
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK),
- World Heart Federation (WHF).

Odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia ATTR-PN przedstawiono w rozdziale 7.

2.9 Koszty społeczne

Dziedziczna amyloidozą transtyretynową jest chorobą zagrażającą życiu, która wiąże postępującą niepełnosprawnością, a tym samym ze znacznym pogorszeniem jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQOL). Mimo że obraz kliniczny amyloidozą ATTR jest wysoce niejednorodny w populacji chorych, nawet między pacjentami z tą samą mutacją, większość pacjentów doświadcza bólu neuropatycznego i objawów autonomicznych, takich jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia oddawania moczu i erekcji oraz niedociśnienie ortostatyczne. Wraz z postępem choroby pacjenci stają się poważnie niepełnosprawni, niedożywieni i osłabieni, co prowadzi do znacznego stresu emocjonalnego, utraty kondycji fizycznej i niezależności, a także do zwiększonego zapotrzebowania na wsparcie rodzinne, opiekę zdrowotną i wsparcie społeczne. Wykazano, że jakość życia pacjentów z ATTRh pod kątem neuropatii jest niemal równoważna jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2 z neuropatią cukrzycową, której towarzyszą owrzodzenia, zgorzel lub amputacja. Pokazuje to, że spadek jakości życia związany z dziedziczną amyloidozą transtyretynową stanowi znaczne i rosnące obciążenie dla pacjentów, rodziny i opiekunów [Inês 2020].

W badaniu Inês 2020 dotyczącym ATTRh-PN oceniono HRQOL 621 bezobjawowych nosicieli mutacji TTR i 733 objawowych pacjentów uwzględnionych w rejestrze THAOS. Wykazano, że pacjenci z polineuropatią w przebiegu ATTRh mieli poważnie obniżony stan zdrowia we

wszystkich wymiarach jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariusza EQ-5D - na występowanie bólu i dyskomfortu wskazywało 70% pacjentów, wysoki poziom lęku i depresję zaobserwowano u 57% pacjentów, a u 44% pacjentów występowały problemy z wykonywaniem codziennych czynności. Wśród bezobjawowych nosicieli najczęściej zgłaszano wysoki poziom lęku i depresję - 39% osób. Nie stwierdzono różnic w zakresie użyteczności między nosicielami mutacji a populacją ogólną ($p = 0,209$). Wśród pacjentów wartość użyteczności oszacowano na 0,51 ($p=0,021$), co stanowi spadek o 0,27 w porównaniu z użytecznością w populacji ogólnej. Dłuższy czas trwania choroby, zaawansowane stadium choroby i brak leczenia były związane z pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem. Nie stwierdzono różnic między płciami ($p = 0,910$) ani między pacjentami o późnym (≥ 50 lat) i wczesnym początku choroby ($p = 0,254$). Szacowana użyteczność wahała się od 0,63 ($p=0,009$) w stadium I do 0,01 ($p=0,005$) w stadium IV [Inês 2020].

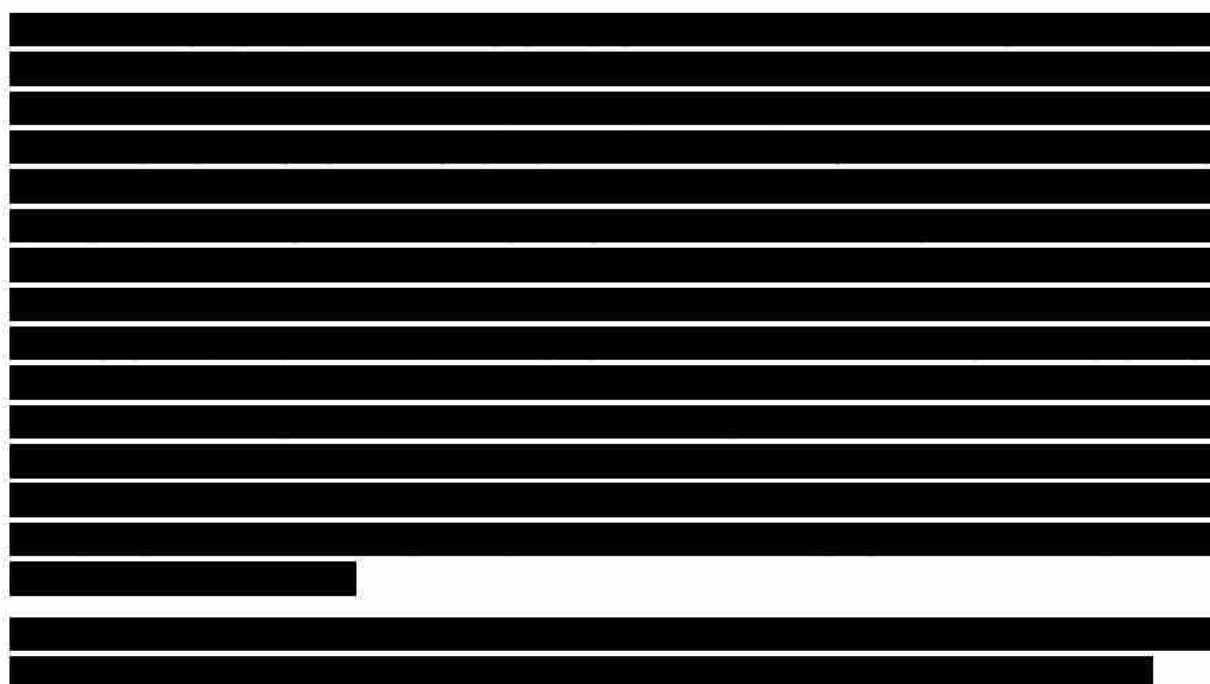
Badanie Stewart 2018 przeprowadzone w USA i Hiszpanii, zarówno wśród pacjentów z ATTR, jak i opiekunów, miało na celu zebranie informacji dotyczących obciążenia chorobą między innymi pod kątem stanu fizycznego i psychicznego oraz wydajności pracy. Wykazano, że tygodniowo opiekunowie spędzali na opiece nad chorymi średnio więcej niż równowartość czasu pracy w pełnym wymiarze godzin (45,9 h/tydzień). Hiszpańscy opiekunowie świadczyli opiekę średnio dwa razy dłużej niż opiekunowie w USA (odpowiednio $6,8 \pm 5,4$ w porównaniu z $3,3 \pm 2,7$ lat), co związane było prawdopodobnie ze średnio wcześniejszym rozpoznaniem choroby i dłuższym życiem pacjentów z Hiszpanii. Opiekunowie z USA, którzy nie cierpieli na amyloidozę ATTR, zgłaszali gorszy stan zdrowia psychicznego niż fizycznego (odwrotność wzorca obserwowanego u pacjentów z amyloidozą ATTR), podczas gdy opiekunowie w Hiszpanii mieli bardziej porównywalne wyniki w zakresie zdrowia psychicznego i fizycznego. Opiekunowie w USA zgłaszali poziom objawów odpowiadający łagodnej depresji i umiarkowanemu lękowi, natomiast opiekunowie w Hiszpanii zgłaszali łagodny poziom lęku. Poziom obciążenia zgłaszany przez amerykańskich opiekunów pacjentów z amyloidozą ATTR był podobny do zgłaszanego przez amerykańskich opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera (wyniki Zarit Burden Interview odpowiednio $34,3 \pm 16,7$ i $30,6$). Hiszpańscy opiekunowie zgłaszali mniejsze obciążenie niż opiekunowie pacjentów z amyloidozą ATTR w USA (wynik Zarit Burden Interview $13,3 \pm 8,2$) [Stewart 2018].

3 Schamat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci cierpiący na polineuropatię stopnia I lub II w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-PN). Z powodu znacznego zróżnicowania pomiędzy regionami endemicznymi i nieendemicznymi w zakresie istotnych cech demograficznych, takich jak wiek czy zróżnicowanie genetyczne, postanowiono nie szacować liczebności populacji na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych.

Przy analizie danych z rejestru THAOS (Aneks 3. Rejestr THAOS), widoczne jest znaczne zróżnicowanie genetyczne przejawiające się różnymi typami mutacji, pomiędzy poszczególnymi regionami, co dodatkowo potwierdzają dane epidemiologiczne przedstawione w sekcji 2.6. Wskazuje to na trudności w przenoszeniu informacji epidemiologicznych pomiędzy krajami. Dodatkowo błąd powstający w wyniku takiego przenoszenia nie ma charakteru czysto stochastycznego, tj. nie wynika z losowości próby oraz nie jest możliwe oszacowanie wielkości tego błędu (bez znajomości struktury genetycznej populacji). Ponadto informacje dotyczące epidemiologii z innych krajów często są obarczone niepewnością i błędami związanymi ze szczególną metodyką. W związku z powyższym dane zagraniczne w niezwykle ograniczonym stopniu mogą służyć do szacowania liczebności populacji w Polsce.



Tab. 11. Liczebność populacji docelowej w PL.

Rok	Liczba pacjentolat
■	■
■	■

3.2 Interwencja

Analizowaną interwencją jest wutrisyran (Amvuttra®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Jego charakterystykę zaprezentowano w rozdz. 3.2.1.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu wutrisyranu do obrotu, została wydana w dniu 15.09.2022 r.

Wutrisyran w leczeniu dorosłych z polineuropatią związaną z dziedziczną amyloidozą transtyretynową, został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* w dniu 13.06.2022 r.

3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 12 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wutrisyranu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków [ChPL Amvuttra]. W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Amvuttra, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX18
Substancja czynna	wutrisyran
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRh, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Amvuttra.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Działanie wutrisyranu jest ukierunkowane swoiście na przekaźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR) i który jest związany wiązaniem kowalencyjnym z ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwia dostarczenie siRNA do hepatocytów. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

Opracowano na podstawie ChPL Amvuttra

3.2.1.1 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

W Tab. 13 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 13 czerwca 2022 r. Europejska Agencja Leków: 15 września 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.
Status leku sierocego	TAK*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

* Lek Amvuttra został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach) w dniu 25 maja 2018 r.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

Opracowano na podstawie EMA 2023, FDA 2023, ChPL Amvuttra

3.2.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Amvuttra to 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej, ale nie przekraczającej, od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę.

O dalszym leczeniu pacjentów, u których choroba postępuje do polineuropatii w III stadium zaawansowania, powinien decydować lekarz na podstawie ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka [ChPL Amvuttra].

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Amvuttra. Podanie leku należy powtarzać co 3 miesiące, począwszy od ostatnio podanej dawki [ChPL Amvuttra].

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat [ChPL Amvuttra].

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1 \times$ górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $> 1 \times$ GGN lub bilirubina całkowita od $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i jakiegokolwiek wartości AspAT). Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami wątroby o nasileniu

umiarkowanym do ciężkiego i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko [ChPL Amvuttra].

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. estimated glomerular rate) od ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²). Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami nerek o nasileniu ciężkim lub z krańcową niewydolnością nerek i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko [ChPL Amvuttra].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Amvuttra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [ChPL Amvuttra].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Amvuttra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego. Produkt leczniczy Amvuttra powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Ten produkt jest gotowy do użycia i przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Obejrzeć roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie stosować w razie stwierdzenia przebarwienia lub obecności cząstek stałych.

W przypadku przechowywania w warunkach chłodniczych, przed podaniem ampułkostrzykawkę w opakowaniu pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej na około 30 minut.

Wstrzyknięcie podskórne należy podawać w jedno z następujących miejsc: brzuch, uda lub ramiona. Produktu leczniczego Amvuttra nie należy wstrzykiwać w tkankę bliznowatą ani w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, występuje stan zapalny lub obrzęk. W przypadku wstrzykiwania w brzuch, należy unikać okolicy pępka [ChPL Amvuttra].

3.2.1.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Amvuttra].

3.2.1.4 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, zgodnie ze wskazaniem medycznym, pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego [ChPL Amvuttra].

3.2.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Amvuttra].

3.2.1.6 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczny wykaz reakcji niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono w postaci preferowanych terminów MedDRA oraz według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych została określona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) [ChPL Amvuttra].

Tab. 14. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra [ChPL Amvuttra].

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^a	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
	Ból kończyny	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^b	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	Często

^a Obejmuje duszność, duszność wysiłkową oraz napadową duszność nocną

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Podczas 18-miesięcznego leczenia w badaniu HELIOS-A u 4 (3,3%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra powstały przeciwciała przeciwciekowe (ADA, ang. anti-drug antibodies). Miana ADA były małe i przemijające, bez dowodów świadczących o wpływie na skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa ani profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny wutrisyanu. [ChPL Amvuttra].

3.2.1.7 Kompetencje personelu

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu amyloidozy. Produkt leczniczy Amvuttra powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego [ChPL Amvuttra]. Ponieważ wnioskowana jest refundacja leku w ramach programu lekowego, leczenie powinno być prowadzone w wybranych jednostkach specjalistycznych realizujących dany program.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami [ChPL Amvuttra].

3.2.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie wutrisyran w leczeniu chorych z ATTR z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania nie jest refundowany w Polsce. Aktualnie wutrisyran nie jest dostępny w innych wskazaniach rejestracyjnych w Polsce.

3.2.2.1 Warunki refundacji dla wutrisyranu

Niniejszy wniosek zakłada refundację wutrisyranu w ramach nowo utworzonego programu lekowego – „Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania”.

Projekt programu przedstawiono w rozdziale 9.

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Amvuttra, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampstrz.; 493 844,63 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowo utworzona grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

PLN – polski złoty

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania
--	---

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji: 1. wiek powyżej 18 lat; 2. rozpoznana dziedziczna ATTR połączona z neuropatią; 3. objawy neuropatii stopnia I lub II; 4. wynik w skali NIS wynoszący od 5 do 130; 5. wynik w skali PND wynoszący $\leq$ IIIb 6. indeks stanu sprawności Karnofsky'ego (KPS) $\geq$ 60%; 7. klasa czynnościowa NYHA 1 lub 2; 8. czynność wątroby i nerek umożliwiająca leczenie; 9. stwierdzone neurologiczne postępy choroby pomimo dotychczas stosowanego leczenia. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
--	--

3.2.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla wutrisyranu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania wutrisyranu ze środków publicznych w leczeniu ATTR-PN w ramach programu lekowego. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, wutrisyran kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) [Ustawa refundacyjna 2011].

Analizowana technologia ma być dostępna w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Amyvuttra jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania. W Analizie klinicznej [AKL Amyvuttra 2023] wykazano, że stosowanie produktu Amyvuttra daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu z placebo, czyli spełnione zostały kryteria wymienione w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Skuteczność wutrisyranu w leczeniu ATTRh-PN w porównaniu do placebo udowodniono w randomizowanym badaniu klinicznym HELIOS-A. Wutrisyran osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci zmiany wyniku mNIS+7 po 9 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych ($p=3,54 \cdot 10^{-12}$) oraz wszystkie drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności – istotną poprawę w porównaniu z zewnętrznym placebo zaobserwowano w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, teście 10-metrowego marszu, mNIS+7, mBMI i skali ogólnej niepełnosprawności RODS [AKL Amyvuttra 2023]. W związku z tym nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011]. Obecnie lek objęty wnioskiem nie jest finansowany w ramach żadnego programu lekowego. Niniejszy wniosek zakłada refundację wutrisyranu w ramach nowo utworzonego programu lekowego. W ramach

programu objętego niniejszą analizą wnioskodawca wnioskuję o ustalenie [REDACTED]
[REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia wnioskowane ceny leku Amvuttra w wariantach bez RSS.

Tab. 17. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® – wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Amvuttra, 25 mg, roztwór do wstrzyki- wań w ampstrz.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc na-
przeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia (MZ) oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
(NFZ), Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing
scheme*). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem [REDACTED] Usta-
wy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia
żywnościowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa Refundacyjna 2011].

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

Tab. 18. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® – wariant z RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Amvuttra, 25 mg, roztwór do wstrzyki- wań w ampstrz.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

3.2.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Finansowanie ze środków publicznych wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z polineuropatią w stadium I lub II nie było do tej pory oceniane przez AOTMiT. Ponadto, produkt Amvuttra nie był we wskazaniach innych niż uwzględnione w niniejszej analizie.

Na podstawie art. 40a ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) opracowano i opublikowano Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r., w którym zostały także określone dane gromadzone w rejestrze medycznym, w tym między innymi wskaźniki oceny efektywności terapii, oczekiwane korzyści zdrowotne, populacja docelowa oraz szczegółowe warunki stosowania technologii lekowych umieszczonych w wykazie.

Produkt Amvuttra we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRh) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania został zakwalifikowany do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

3.2.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wytrisyranu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Amvuttra®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 12.04.2024 r.):

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, FHI/NIPH (*Folkehelseinstituttet/ Norwegian Institute of Public Health*), <https://www.fhi.no/en/>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) <https://www.sbu.se/>

- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Amvuttra® we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC	Brak	brak	Nie odnaleziono rekomendacji.
Francja, HAS, 2022	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II	pozytywna	Komitet uważa, że: - ATTRh z polineuropatią w stadium I lub II jest rzadką, poważną, prowadzącą do niepełnosprawności i śmiertelną chorobą. - Produkt AMVUTTRA (wutrisyran) jest lekiem zapobiegawczym. - Stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych jest znaczący. - Dostępne są alternatywy terapeutyczne. - AMVUTTRA (wutrisyran) jest lekiem drugiego rzutu, po ONPATTRO (patisyran), który pozostaje lekiem pierwszego rzutu, dla dorosłych pacjentów z amyloidozą ATTRh z polineuropatią w stadium I lub II. Biorąc pod uwagę: - ciężkość choroby i jej rozpowszechnienie, - zidentyfikowaną potrzebę w zakresie dobrze tolerowanych, skutecznych alternatyw terapeutycznych, ułatwiających przestrzeganie zaleceń, - częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę ze względu na: - brak oczekiwanego dodatkowego wpływu na zachorowalność-śmiertelność; - oczekiwany korzystny wpływ na jakość życia wutrisiranu w porównaniu z zewnętrzną grupą placebo oceniony za pomocą kwestionariusza NORFOLK QOF DN, który stanowił drugorzędową miarę wyników, przy czym

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			otwarty charakter badania zmniejsza znaczenia tego wyniku, - o oczekiwany wpływ na świadczenie opieki w porównaniu z dostępnymi alternatywami, w szczególności ONPATTRO (patisiran) i TEGSEDI (inotersen), biorąc pod uwagę podskórną metodę podawania AMVUTTRA (wutrisiran) co 3 miesiące, AMVUTTRA (wutrisiran) może mieć dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne. Komitety uważa, że rzeczywista korzyść kliniczna płynąca ze stosowania preparatu AMVUTTRA (wutrisiran) jest znacząca we wskazaniu do dopuszczenia do obrotu. Komitety zatwierdza włączenie leku do wykazu zastrzeżonych produktów leczniczych kwalifikujących się do refundacji w ramach zabezpieczenia społecznego oraz do wykazu produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Zalecany poziom refundacji: 65%. Biorąc pod uwagę: • dowody na wyższą skuteczność wutrisiranu w porównaniu z zewnętrzną grupą placebo z badania APOLLO (badanie dotyczące patisyranu) pod kątem poprawy wyniku mNIS+7, jak również pod względem drugorzędowych miar wyniku w otwartym badaniu fazy III, HELIOS-A, • różnice zaobserwowane w odniesieniu do niektórych parametrów oceny pacjentów między grupą wutrisiranu a zewnętrzną grupą placebo oraz brak

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			randomizacji między tymi dwiema grupami, uniemożliwiający porównanie grup, - dowody na brak przewagi wutrisyranu nad patisyranem, jedynie w odniesieniu do drugorzędowych wyników biologicznych w otwartym badaniu fazy III HELIOS-A, nie pozwalające na ustalenie wartości dodanej wutrisyranu w porównaniu z patisyranem, - metodologię badania HELIOS-A, która w związku z powyższym wydaje się nie być rzetelna, co zmniejsza wiarygodność wyników, ale także biorąc pod uwagę: - podskórne podawanie wutrisyranu co trzy miesiące zapewniające większą wygodę stosowania w porównaniu z dostępnymi alternatywami, z oczekiwanym wpływem na opiekę zdrowotną, ale z brakiem danych potwierdzających, - korzystny profil bezpieczeństwa wutrisyranu przy okresie obserwacji ograniczonym do 18 miesięcy leczenia, Komitet uważa, że produkt leczniczy AMVUTTRA (wutrisyran) nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z ONPATTRO (patisyran), w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTRh z polineuropatią w stadium 1 lub 2.
Holandia, Zorginstituut Nederland	brak	brak	Wniosek w trakcie oceny.
Irlandia, NCPE, 2023	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II.	negatywna	NCPE nie zaleca, aby wutrisyran był rozważany do refundacji po przedłożonej cenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Kanada, CADTH	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II.	pozytywna	Produkt Amvuttra powinien być refundowany wyłącznie w leczeniu osób dorosłych z genetycznie potwierdzoną amyloidozą ATTRh z polineuropatią w stadium 1 lub 2 (ATTRh-PN), u których: - występują objawy neuropatii we wczesnym stadium, - nie występują objawy ciężkiej niewydolności serca, - nie przeszczepiono wątroby. Odpowiedź pacjenta na leczenie produktem Amvuttra należy oceniać co najmniej co 6 miesięcy w celu ustalenia, czy pacjent odniesie korzyści z kontynuacji leczenia. Leczenia produktem Amvuttra nie należy kontynuować u pacjentów, którzy są trwale i obłożnie chorzy oraz wymagają pomocy w podstawowych czynnościach życia codziennego lub którzy są objęci opieką <i>end of life</i>. Lek Amvuttra powinien być refundowany tylko wtedy, gdy pacjent znajduje się pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu ATTRh-PN i nie powinien być refundowany, jeśli jest stosowany w połączeniu z lekami z grupy siRNA lub stabilizatorami transtyretyny. Koszt leku Amvuttra powinien zostać obniżony, tak aby nie kosztował więcej niż inne leki stosowane w leczeniu ATTRh.
Niemcy, G-BA, 2023	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II.	pozytywna	Lek Amvuttra jest wskazany w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRh) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II.
Norwegia, FHI/NIPH	brak	brak	Nie odnaleziono rekomendacji.
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Szkocja, SMC, 2023	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II.	pozytywna	Wutrisyran (Amvuttra®) jest dopuszczony do stosowania w NHSScotland. Niniejsza opinia ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego porozumienia NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny, która jest równoważna lub niższa.
Szwecja, SBU	brak	brak	Nie odnaleziono rekomendacji.
Szwecja, TLV, 2021	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II.	pozytywna z ograniczeniami	Refundacja dotyczy wyłącznie leczenia dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II, których stan pogorszył się pomimo stosowania stabilizatorów transtyretyny (TTR). Skuteczność i bezpieczeństwo wutrisyranu (Amvuttra) zostały ocenione w badaniu trzeciej fazy HELIOS-A. W świetle danych klinicznych TLV ocenia, że skuteczność leku Amvuttra pod względem zmniejszenia stężenia transtyretyny w surowicy jest porównywalna z lekiem Onpattro w ocenianej populacji pacjentów. Ponadto, osiągnięto porównywalne wyniki w zakresie parametrów klinicznych odzwierciedlających progresję choroby i pogorszenie neuropatii. TLV stwierdza, że Amvuttra będzie stanowić alternatywę dla leczenia produktami Onpattro i Tegsedi dla odpowiedniej grupy pacjentów.
Wielka Brytania, NICE, 2023	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II.	pozytywna	Wutrisyran jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia ATTRh u dorosłych z polineuropatią w stadium I lub II. Jest on zalecany wyłącznie w przypadku, gdy firma dostarcza wutrisyran zgodnie z umową handlową. Jeśli osoby cierpiące na ATTRh i ich lekarze uznają wutrisyran za jedną z wielu odpowiednich metod leczenia, należy

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			omówić zalety i wady dostępnych metod leczenia. Jeśli więcej niż jedna terapia jest odpowiednia, należy wybrać najtańszą opcję. Należy wziąć pod uwagę koszty podania leku, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe. Dziedziczna amyloidozą transtyretynową jest zwykle leczona patisyranem, który jest już zalecany w wytycznych NICE. Wutrisyran działa w podobny sposób, ale jest podawany w postaci zastrzyku podskórnego zamiast dożylnego. Dowody zebrane w ramach badania klinicznego i pośredniego porównania wskazują, że wutrisyran działa równie dobrze jak patisyran. W modelu ekonomicznym firma oszacowała koszty patisyranu na podstawie danych z aptek pokazujących liczbę zużytych fiolek na osobę. Firma przedstawiła scenariusz wykorzystujący dowody z badań klinicznych. Eksperti kliniczni zasugerowali, że w praktyce klinicznej zużyto by więcej fiolek patisyranu niż w badaniu klinicznym. Przy założeniu, że zużywa się więcej fiolek patisyranu, bardziej prawdopodobne jest, że wutrisyran przyniesie oszczędności. Oszczędności kosztów w przypadku wutrisyranu zależą również od tego, jak długo trwa terapia patisyranem i jaki rodzaj personelu medycznego go podaje. Eksperti kliniczni zgodzili się z szacunkami firmy dotyczącymi czasu podawania leku. W modelu, gdy koszt podawania patisyranu wzrasta, wutrisyran jest bardziej opłacalny. Biorąc pod uwagę liczbę fiolek zużywanych na osobę według danych aptecznych i koszty podawania leków, porównanie

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			kosztów sugeruje, że wutrisyran jest tańszy niż patisyran. W związku z czym, zaleca się stosowanie wutrisiranu.

3.2.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [Obwieszczenie MZ 2024] obecnie ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne substancje czynne wykorzystywane w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTR.

3.3 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – wutrisyran (Amvuttra®) w leczeniu chorych z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu ATTRh – brano pod uwagę praktykę kliniczną, status refundacyjny technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu, a także metodologię badań klinicznych.

Według zebranych wytycznych, podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu ATTRh 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 tafamidis, patisyran i oraz inotersen nie są refundowane w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z wytycznymi PTK 2023 diflunisal dostępny jest w Polsce w ramach importu docelowego. Należy jednak zaznaczyć, że lek ten nie został zarejestrowany do stosowania w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRh i może być wykorzystywany jedynie *off-label*. Dodatkowo, wytyczne PTK 2023 nie wymieniają diflunisalu jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w schemacie leczenia ATTR o fenotypie neurologicznym (schemat zamieszczony w rozdziale Aneks 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej). W związku z tym pacjenci z polineuropatią w przebiegu ATTR poddawani są głównie leczeniu objawowemu. Uznano zatem, że nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla wutrisyranu. Biorąc pod uwagę Rozporządzenie Ministra Zdrowia (MZ) z 2023 roku [Rozporządzenie MZ 2023], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, oceny dokonano w porównaniu do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *best supportive care*, BSC), która w badaniu HELIOS-A była reprezentowana przez placebo.

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- skuteczność:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali niepełnosprawności powiązanej z neuropatią mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score*) w 9-miesięcznym okresie badania,
 - 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-DN (ang. *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*);
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 10-metrowym teście marszowym (10-MWT, ang. *10 meter walk test*);
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI (ang. *modified body mass index*);
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*).

- 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.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wutrisyranu w leczeniu polineuropatii w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. 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: • 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 chodu); ○ 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
Typy badań (S)	randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe
PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.	

5 Aneks 1. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka

Tab. 21. Włókienkowe białka amyloidowe i ich prekursorzy [Buxbaum 2022, Puła 2018].

Białko włókienkowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
AL	Immunoglobulinowy łańcuch lekki	S,L	N,D	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
AH	Immunoglobulinowy łańcuch ciężki	S,L	N	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
AA	(Apo)surowiczy amyloid A	S	N,D	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
ATTR	Transtyretyna, typ dziki	S	N	Głównie serce u mężczyzn, więzadła, ścięgna, płuca
	Transtyretyna, warianty	S	D	Obwodowy układ nerwowy, AUN, serce, oczy, nerki, opony mózgowo-rdzeniowe
Ab2M	Beta2-mikroglobulina, typ dziki	S	N	Układ mięśniowo-szkieletowy
	Beta2-mikroglobulina, warianty	S	D	AUN, język, serce
AApoAI	Apolipoproteina AI, warianty	S	D	Serce, wątroba, nerki, obwodowy układ nerwowy, jądra, krtań (warianty C-końcowe), skóra (warianty C-końcowe)
AApoAII	Apolipoproteina AII, warianty	S	D	Nerki
AApoAIV	Apolipoproteina AIV, typ dziki	S	N	Rdzeń nerki i/lub postać uogólniona
AApoCII	Apolipoproteina CII, warianty	S	D	Nerki
AApoCIII	Apolipoproteina CIII, warianty	S	D	Nerki
AGel	Gelsolina, warianty	S	D	Nerki

Białko włókienkowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
				Obwodowy układ nerwowy, rogówka
ALys	Lizozym, warianty	S	D	Nerki
ALECT2	Czynnik chemotaktyczny leukocytów 2 (<i>leukocyte chemotactic factor 2</i>)	S	N	Głównie nerki
AFib	Fibrinogen α , warianty	S	D	Głównie nerki
ACys	Cystatyna C, warianty	S	D	Obwodowy układ nerwowy, skóra
ABri	ABriPP, warianty	S	D	CUN
ADan*	ADanPP, warianty	L	D	CUN
A β	Białko prekursorowe A β , typ dziki	L	N	CUN
	Białko prekursorowe A β , warianty	L	D	CUN
A α Syn	α -synukleina	L	N	CUN
ATau	Tau	L	N	CUN
APrP	Białko prionowe, typ dziki	L	N	Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD, <i>Creutzfeldt-Jakob disease</i>), śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI, <i>fatal familial insomnia</i>)
	Białko prionowe, warianty	L	D	CJD, FFI, choroba Gerstmannia, Strausslera i Scheinkera (GSS <i>syndrome</i>)
	Białko prionowe wariant	S	D	Obwodowy układ nerwowy
ATMEM106B	Białko transbłonowe 106B	L	N	Otępienie czołowo-skroniowe
ACal	(Pro)kalcytonina	L	N	Nowotwory z komórek C tarczycy
		S	N	Nerki
AIAPP	Amyloidowy polipeptyd wyspowy (<i>islet amyloid polypeptide</i>)**	L	N	Wyspy Langerhansa, <i>insulinoma</i>
AANP	Przedsionkowy peptyd natriuretyczny	L	N	Przedsionki serca

Białko włókienkowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
APro	Prolaktyna	L	N	Guz prolaktynowy, starzejąca się przysadka
ASom	(Pro)somatostatyna	L	N	Guz somatostatynowy
AGluc	Glukagon	L	N	Glukagonoma
APTH	Parathormon	L	N	Guzy przytarczyc, Starzejące się przytarczycy
AIIns	Insulina	L	N	Jatrogenne, miejsce wklucia
AEnf	Enfuwirtyd	L	N	Jatrogenne, miejsce wklucia
AGLP1	Analog glukagonopodobnego peptydu-1	L	N	Jatrogenne, miejsce wklucia
AIL1RAP	Białko antagonisty receptora interleukiny-1	L	N	Jatrogenne, miejsce wklucia
ASPC***	Białko surfaktantu płucnego	L	N	Płuca
ACor	Korneodesmozyna	L	N	Nabłonek rogowaciejący, mieszki włosowe
AMed	Laktadheryna (MFG-E8)	L	N	Starzejąca się aorta, błona środkowa aorty
AKer	Keratoepitelina	L	N, D	Rogówka
ALac	Latkoferryina	L	N	Rogówka
AOAAP	Odontogenetyczne białko związane z ameloblastami (<i>odontogenic ameloblast-associated protein</i>)	L	N	Guz zębopochodny
ASem1	Semenogelina 1	L	N	Pęcherzyk nasienny
ACatK****	Katepsyna K	L	N	Związane z guzem nowotworowym
AEFEMP1****	białko macierzy zewnątrzkomórkowej zawierające EGF, podobne do fibuliny 1(EFEMP1)	L	N	Żyły związane ze starzeniem

Białko włókienkowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
*ADan jest produktem tego samego genu, co ABri **nazywany również amylina ***niepotwierdzony w analizie sekwencji aminokwasów ****pełna sekwencja aminokwasów do ustalenia S – <i>systemic</i>; L – <i>local</i>; CUN – centralny układ nerwowy AUN – autonomiczny układ nerwowy				

6 Aneks 2. Szacowanie światowej chorobowości

Tab. 22. Szacunkowa chorobowość w poszczególnych krajach uwzględnionych w analizie Schmidt 2018 [Schmidt 2018].

Kraje	Całkowita popu- lacja (M)	Chorobowość - niska	Chorobowość - średnia	Chorobowość - wysoka
Całkowita	4582,3	5 526	10 186	38 468
Główne obszary wyodrębnione na podstawie prze- glądu literatury	460,1	3 639	3 762	3 884
Turcja	78,7	25	25	25
Bułgaria	7,2	41	41	41
Holandia	16,9	45	45	45
Cypr	1,2	51	51	51
Niemcy	81,4	121	121	121
Japonia	127,0	111	123	135
Szwecja	9,8	253	253	253
Francja	66,8	502	502	502
Włochy	60,8	500	550	600
Portugalia	10,3	1 990	2 051	2 111
Kraje, dla któ- rych dokonano ekstrapolacji wy- ników	4122,2	1 887	6 424	34 584
Luksemburg	0,6	0	1	4
Słowenia	2,1	1	3	16
Irlandia Północna	1,9	1	3	14
Nowa Zelandia	4,6	1	7	35
Finlandia	5,5	2	8	41
Dania	5,7	2	8	43
Izrael	8,4	3	12	63
Szwajcaria	8,3	3	12	62
Austria	8,6	3	13	65
Węgry	9,8	3	15	74
Czechy	10,6	3	16	79
Grecja	10,8	3	16	81
Belgia	11,3	4	17	85
Ekwador	16,1	5	24	121
Rumunia	19,8	6	29	149
Sri Lanka	21,0	7	31	158
Tajwan	23,5	8	35	177
Australia	23,8	8	35	179
Korea Południowa	50,6	16	75	381
Malezja	30,3	10	45	228
Kanada	35,9	12	53	270
Polska	38,0	12	56	286

Argentyna	43,4	14	64	326
Hiszpania	46,4	15	69	349
Wielka Brytania	65,1	21	97	490
Meksyk	127,0	41	188	955
Rosja	144,1	46	214	1 084
Bangladesz	161,0	52	239	1 211
Brazylia	207,8	623	623	5 078
Stany Zjednoczone	321,4	104	476	2 488
Indie	1311,1	423	1 943	9858
Chiny	1347,7	435	1 997	10 134

7 Aneks 3. Rejestr THAOS

Tab. 23. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy [Dispenziera 2022]

	Wszyscy pacjenci (n=3779)	ATTRwt (n=1156)	Val30Met wczesna postać (n=826)	Val30Met późna postać (n=588)	Mutacje kardiolo- giczne (n=384)	Inne niż Val30Met z wyłączeniem kardiologicznych (n=697)
Płeć męska, n (%)	2 698 (71,4)	1 086 (93,9)	447 (54,1)	381 (64,8)	284 (74,0)	429 (61,5)
Rasa/pochodzenie etniczne*						
Kaukaska	2 083 (76,6)	961 (94,4)	183 (67,3)	336 (86,6)	157 (46,0)	397 (65,4)
Afrykańska	269 (9,9)	30 (2,9)	26 (9,6)	16 (4,1)	164 (48,1)	28 (4,6)
Amerykanie pochodzenia hiszpańskiego	15 (0,6)	1 (0,1)	8 (2,9)	0	2 (0,6)	3 (0,5)
Latynoamerykańska	124 (4,6)	5 (0,5)	18 (6,6)	4 (1,0)	15 (4,4)	78 (12,9)
Azjatycka	218 (8,0)	15 (1,5)	37 (13,6)	31 (8,0)	2 (0,6)	99 (16,3)
Inna	11 (0,4)	6 (0,6)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Wiek w momencie rejestracji, średnia (SD) [lata]	62,3 (17,0)	77,5 (7,1)	39,8 (7,9)	67,9 (8,3)	69,3 (9,1)	56,9 (12,6)
Wiek w momencie pojawienia się objawów (N)	3 775	1 156	826	588	383	694
Średnia (SD) [lata]	56,3 (17,8)	72,0 (9,7)	33,1 (6,5)	61,8 (9,3)	63,5 (11,3)	50,9 (12,6)
Czas od początku objawów do dia- gnozy (N)	3 492	1 092	826	588	347	639
Średnia (SD) [lata]	4,0 (5,9)	4,7 (6,9)	2,0 (3,0)	4,4 (5,0)	4,6 (6,7)	4,6 (6,5)
Follow-up**, średnia (SD) [lata]	3,6 (3,0)	2,0 (1,8)	6,2 (3,0)	3,9 (2,7)	2,4 (2,2)	3,1 (2,6)

Wartość n dla wczesnej i późnej postaci Val30Met ustalana była na podstawie wszystkich pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi rozpoznania choroby; u 128 pacjentów z Val30Met brakowało daty rozpoznania.

Początek objawu był datą pierwszego wystąpienia objawu (objawów) zgłoszonego jako związany z amyloidozą ATTR.

Mutacje kardiologiczne obejmują Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala i Ile68Leu.

* Przy ustalaniu odsetka dla rasy/pochodzenia etnicznego mianownik był sumą przypadków, które nie zostały pominięte.

** Czas obserwacji jest oparty na wszystkich pacjentach od rejestracji do ostatniej obserwacji.

SD – odchylenie standardowe

Tab. 24. Rozkład fenotypów względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy [Dispenzieri 2022]

Fenotyp [N (%)]	Wszyscy pa- cjenci (n=3779)	ATTRwt (n=1156)	Wszyscy pa- cjenci mutacją Val30Met (n=1542)	Val30Met postać wczesna (n=826)	Val30Met postać późna (n=588)	Mutacje kardio- logiczne	Inne niż Val30Met z wy- łączeniem kar- diologicznych (n=697)
Wszyscy pa- cjenci objawowi							
Przeważająco kardiologiczny	1539 (40,7)	1029 (89,0)	100 (6,5)	27 (3,3)	64 (10,9)	241 (62,8)	169 (24,2)
Przeważająco neurologiczny	1516 (40,1)	7 (0,6)	1123 (72,8)	675 (81,7)	369 (62,8)	64 (16,7)	322 (46,2)
Mieszany	628 (16,6)	113 (9,8)	277 (18,0)	112 (13,6)	142 (24,1)	66 (17,2)	172 (24,7)
Brak	96 (2,5)	7 (0,6)	42 (2,7)	12 (1,5)	13 (2,2)	13 (3,4)	34 (4,9)
Ameryka Pół- nocna. n	1136	668	29	1	25	256	183
Przeważająco kardiologiczny	830 (73,1)	612 (91,6)	8 (27,6)	0	8 (32,0)	167 (65,2)	43 (23,5)
Przeważająco neurologiczny	151 (13,3)	3 (0,4)	14 (48,3)	1 (100,0)	11 (44,0)	42 (16,4)	92 (50,3)
Mieszany	131 (11,5)	50 (7,5)	6 (20,7)	0	5 (20,0)	39 (15,2)	36 (19,7)
Brak	24 (2,1)	3 (0,4)	1 (3,4)	0	1 (4,0)	8 (3,1)	12 (6,6)
Ameryka Połu- dniowa. n	235	8	190	117	53	18	19

Przeważająco kardiologiczny	18 (7,7)	6 (75,0)	1 (0,5)	0	1 (1,9)	8 (44,4)	3 (15,8)
Przeważająco neurologiczny	156 (66,4)	1 (12,5)	145 (76,3)	96 (82,1)	34 (64,2)	3 (16,7)	7 (36,8)
Mieszany	58 (24,7)	1 (12,5)	41 (21,6)	20 (17,1)	17 (32,1)	7 (38,9)	9 (47,4)
Brak	3 (1,3)	0	3 (1,6)	1 (0,9)	1 (1,9)	0	0
Europa. n	2188	462	1212	668	477	108	406
Przeważająco kardiologiczny	640 (29,3)	397 (85,9)	79 (6,5)	22 (3,3)	51 (10,7)	65 (60,2)	99 (24,4)
Przeważająco neurologiczny	1106 (50,5)	2 (0,4)	897 (74,0)	550 (82,3)	309 (64,8)	19 (17,6)	188 (46,3)
Mieszany	377 (17,2)	59 (12,8)	200 (16,5)	86 (12,8)	107 (22,4)	19 (17,6)	99 (24,4)
Brak	65 (3,0)	4 (0,9)	36 (3,0)	10 (1,5)	10 (2,1)	5 (4,6)	20 (4,9)
Japonia. n	145	7	108	39	31	1	29
Przeważająco kardiologiczny	25 (17,2)	5 (71,4)	12 (11,1)	5 (12,8)	4 (12,9)	0	8 (27,6)
Przeważająco neurologiczny	80 (55,2)	1 (14,3)	66 (61,1)	28 (71,8)	14 (45,2)	0	13 (44,8)
Mieszany	39 (26,9)	1 (14,3)	29 (26,9)	6 (15,4)	12 (38,7)	1 (100,0)	8 (27,6)
Brak	1 (0,7)	0	1 (0,9)	0	1 (3,2)	0	0
Azja. inne niż Japonia. n	75	11	3	1	2	1	60
Przeważająco kardiologiczny	26 (34,7)	9 (81,8)	0	0	0	1 (100,0)	16 (26,7)

Przeważająco neurologiczny	23 (30,7)	0	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	22 (36,7)
Mieszany	23 (30,7)	2 (18,2)	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	20 (33,3)
Brak	3 (4,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)	0	0	2 (3,3)

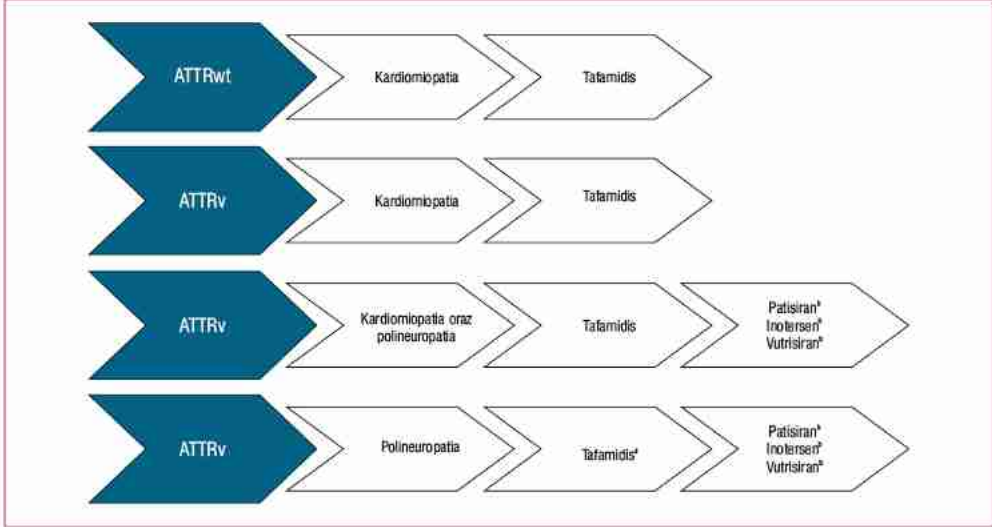
Wartość n dla wczesnej i późnej postaci Val30Met ustalana była na podstawie wszystkich pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi rozpoznania choroby; u 128 pacjentów z Val30Met brakowało daty rozpoznania.

Mutacje kardiologiczne obejmują Val122Ile. Leu111Met. Thr60Ala i Ile68Leu.

Pacjenci bez fenotypu to pacjenci z objawami, którzy nie spełniali kryteriów dla żadnej z pozostałych kategorii fenotypu.

8 Aneks 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tab. 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – dziedziczna amyloidozę transtretynową przebiegającą z polineuropatią

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTK 2023	 *ATTRv z polineuropatią I stopnia u dorosłych; **ATTRv z polineuropatią I-II stopnia u dorosłych I Leczenie swoiste: - Tafamidis: - dawka 61 mg (<i>free acid</i>) lub równoważnie 80 mg (megluminian tafamidisu) podawana doustnie raz na dobę; - pochodna benzoksazolu, przyłącza się do tetramerycznej TTR, uniemożliwiając proces dysocjacji do monomerów; - zalecany zarówno w przypadku fenotypu kardiologicznego, jak i neurologicznego. - Diflunisal: - niesteroidowy lek przeciwzapalny stabilizujący cząsteczki tetramerów TTR in vitro; - w Polsce dostępny wyłącznie w ramach importu docelowego. - Inotersen: - antysensowny oligonukleotyd zakłócający syntezę TTR; - wskazany w leczeniu pacjentów z ATTRv o fenotypie mieszanym oraz u pacjentów z polineuropatią w I-II stopniu zaawansowania;

	4. Patisiran: • małe interferujące RNA; • wskazany w terapii pacjentów z ATTRv o fenotypie mieszanym oraz dorosłych pacjentów z polineuropatią ATTRv w I-II stopniu zaawansowania. 5. Wutrisyran • małe interferujące RNA; • zmniejsza wytwarzanie TTR u pacjentów z polineuropatią ATTRv; • wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I-II stadium zaawansowania w przebiegu ATTRv. 6. Doksyklina/TUDCA • badania eksperymentalne wykazały, że mogą wpływać na spowolnienie progresji ATTR. 7. Immunoterapia: • wykorzystanie przeciwciał, których działanie prowadzi do usuwania złogów amyloidu z narządów; • terapia na wczesnym etapie badań klinicznych. II Leczenie objawowe: • rehabilitacja, • farmakoterapia w przypadku bólu neuropatycznego i dysfunkcji autonomicznych, • operacja zespołu cieśni nadgarstka lub operacja stenozы kanału kręgowego odcinka lędźwiowego.
WHF 2023	I Terapie celowane 1. Tafamidis: • dawka 61 mg (wolny kwas) lub równoważnie 80 mg (megluminian tafamidisu) raz na dobę; • spowalnia postęp choroby poprzez stabilizację natywnej struktury tetramerycznej TTR, zapobiegając w ten sposób nieprawidłowemu fałdowaniu, tworzeniu się fibryli i odkładaniu się złogów; • rekomendowany w leczeniu pacjentów z polineuropatią i kardiomiopatią w przebiegu ATTRv; • przeciwwskazania do stosowania terapii to m.in.: klasa czynnościowa NYHA IV w przypadku pacjentów z kardiomiopatią, zaawansowana niepełnosprawność funkcjonalna (wyniki <100 m w teście 6-minutowego chodu), zaburzenia czynności nerek, oczekiwane przeżycie poniżej dwóch lat. 2. Diflunisal:

	• niesteroidowy lek przeciwzapalny, który łączy się z miejscami wiązania tyroksyny TTR, zapobiegając dysocjacji tetrameru TTR i tworzeniu się włókien amyloidowych; • wykazuje skuteczność w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTR, jednak nie został zatwierdzony w tym wskazaniu. 3. Patisiran: • lek podawany dożylnie, • małe interferujące RNA, • w badaniu APOLLO patisiran wykazał skuteczność w obszarze wielu objawów klinicznych polineuropatii, co doprowadziło do zatwierdzenia leku w tym wskazaniu zarówno przez FDA (dowolne stadium choroby), jak i EMA (I-II stopień zaawansowania). 4. Wutrisiran: • małe interferujące RNA drugiej generacji; • podawany w postaci iniekcji podskórnej raz na trzy miesiące; • wskazany do stosowania u pacjentów z ATTRv przebiegającą z polineuropatią. 5. Inotersen: • oligonukleotyd antysensowny, który indukuje degradację mRNA TTR, zapobiegając tym samym translacji RNA i ekspresji zarówno dzikiego, jak i zmutowanego TTR; • badanie NEURO-TTR wykazało skuteczność inotersenu u pacjentów z amyloidozą ATTRv-PN; • lek jest zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia pacjentów z amyloidozą ATTRv z łagodną do umiarkowanej postacią polineuropatii (I-II stopień). 6. Eplontersen: • oligonukleotyd antysensowny drugiej generacji zaprojektowany w celu poprawy profilu bezpieczeństwa; • badanie NEURO-TTRransform (NCT04136184) przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w porównaniu z zewnętrzną grupą placebo u 168 pacjentów z ATTRv-PN; • do badania włączono pacjentów z ATTRv-PN w stadium 1 lub 2 wg Coutinho, z udokumentowanym wariantem sekwencji TTR oraz objawami polineuropatii; • wyniki końcowej analizy w 66. tygodniu badania wykazały, że eplontersen zatrzymał progresję neuropatii i znacząco poprawił jakość życia pacjentów w porównaniu z zewnętrznym placebo, leczenie spowodowało znaczące i trwałe zmniejszenie stężenia TTR w surowicy w porównaniu z zewnętrznym placebo, lek był dobrze tolerowany i wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa.
--	--

	7. Doksy cyklina/TUDCA i immunoterapia: • terapia w trakcie badań klinicznych. II Leczenie podtrzymujące: • ćwiczenia o lekkiej lub umiarkowanej intensywności mogą pomóc złagodzić ból i zmęczenie u pacjentów z amyloidozą, • wsparcie fizjoterapeuty oraz dietetyka ma kluczowe znaczenie w leczeniu amyloidozy, • opieka paliatywna obejmująca m.in.: leczenie objawowe dostosowane do stanu pacjenta oraz wsparcie psychologiczne.
ABN 2023	Terapie modyfikujące przebieg choroby: I Transplantacja wątroby W 2015 r. opublikowano wyniki 2 127 transplantacji wątroby u 1 940 pacjentów z ATTRv-PN pochodzących z rejestru Familial Amyloid Polyneuropathy World Transplant Registry. Całkowite 20-letnie przeżycie po transplantacji wyniosło 55,3%, a niezależnymi czynnikami prognostycznymi były: wczesny początek choroby, mutacja Val30Met, wartość mBMI i krótki czas trwania choroby. Jednakże, przeszczep wątroby nie ma wpływu na odkładanie amyloidu w oku lub ośrodkowym układzie nerwowym, ponieważ zmutowany TTR nadal wydzielany jest w siatkówce i splocie naczyniówkowym. Po wprowadzeniu alternatywnych strategii terapeutycznych, liczba przeszczepień wątroby znacznie się zmniejszyła. Pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową często doświadczają progresji choroby po ortotopowym przeszczepieniu wątroby, częściowo z powodu odkładania amyloidu typu dzikiego. W 2020 roku Moshe-Lilie i wsp. opublikowali analizę 9 przypadków pacjentów z ATTRh po przeszczepieniu wątroby (8 pacjentów bez mutacji Val30Met), których leczono inotersenem. U wszystkich pacjentów stopień neuropatii pozostał stabilny lub ich stan uległ poprawie po 12 miesiącach leczenia. Pięciu pacjentów przerwało leczenie: u 3 wystąpiła małopłytkowość, a u 2 wystąpiło odwracalne odrzucenie przeszczepu. Terapia wyciszająca gen TTR u pacjentów z ATTRh po przeszczepieniu wątroby może być jedną z opcji leczenia, ale konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjentów z powodu częstych powikłań. II Stabilizatory TTR 1. Tafamidis Tafamidis wiąże się selektywnie z dzikim lub zmutowanym TTR, zwiększając jego stabilność i utrudniając dysocjację, ograniczając tym samym szybkość tworzenia amyloidu. W 18-miesięcznym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II/III, FX-005, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tafamidisu w dawce 20 mg raz na dobę. Do badania włączono 128 pacjentów. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były wyniki uzyskane w skalach NIS-LL i Norfolk QOL-DN. Z kolei drugorzędowymi były ocena funkcji dużych i małych włókien oraz mBMI. Pierwszorzędowe punkty

	końcowe dotyczące skuteczności analizowano w populacji ITT oraz w populacji, która ukończyła badanie. W analizie ITT różnica wyników NIS-LL nie była istotna statystycznie (45,3% w grupie tafamidisu w porównaniu z 29,5% w grupie placebo; $p=0,068$). Podobna sytuacja dotyczyła wyników Norfolk QOL-DN (5,2 punktu różnicy; $p=0,116$). Jednak analiza skuteczności przeprowadzona w populacji, która ukończyła badanie, wykazała, że pacjenci w grupie tafamidisu uzyskali lepsze wyniki w skali NIS-LL (60,0% w porównaniu z 38,1% w grupie placebo; $p=0,041$) i oraz w Norfolk QOL-DN (różnica 8,8 pkt; $p=0,045$). Wykazano również, że w grupie tafamidisu nastąpiło spowolnienie pogorszenia funkcji neurologicznych i poprawa stanu odżywienia pacjentów. Wskaźnik rezygnacji w badaniu wynosił 21% (rezygnacje były równomiernie rozłożone w obu ramionach). Pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie wątroby, uznano za osoby niereagujące na leczenie, co wpłynęło na wyniki analizy NIS-LL w populacji ITT. Następnie w badaniu FX-006 (przedłużenie badania FX-005) wykazano, że korzyści ze stosowania tafamidisu utrzymywały się przez 30 miesięcy. Ponadto rozpoczęcie stosowania tafamidisu u pacjentów z łagodną neuropatią obwodową zapewniało bardziej trwałe korzyści, co pokazało, że wczesne rozpoczęcie leczenia było związane z lepszą odpowiedzią. Dodatkowe badania wykazały, że tafamidis zapewnia długoterminowe (do 6 lat) opóźnienie pogorszenia stanu neurologicznego i stanu odżywienia u pacjentów z mutacją Val30Met. Tafamidis okazał się skuteczny również w stabilizowaniu stężenia TTR u pacjentów bez mutacji Val30Met. Badanie przeprowadzone wśród pacjentów z Portugalii, u których ATTRv-PN z mutacją Val30Met wykazało, że tafamidis zmniejszał ryzyko śmiertelności w porównaniu z nieleczonymi pacjentami o 91% u pacjentów z wczesnym i o 82% u pacjentów z późnym początkiem choroby. W badaniu tym prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia u pacjentów przyjmujących tafamidis i nieleczonych wynosiło odpowiednio 96% i 72% w przypadku choroby o wczesnym początku oraz 92% i 49% u pacjentów z późnym początkiem choroby. Dowody wskazują na to, że lek jest bezpieczny, ma dobrą tolerancję i niewiele działań niepożądanych (biegunka i zakażenie układu moczowego). Tafamidis w leczeniu ATTRV-PN został zatwierdzony w Brazylii. 2. Diflunisal Diflunisal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) opracowanym ponad 30 lat temu, który nioselektywnie stabilizuje TTR. Skuteczność diflunisalu badana była w 24-miesięcznym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II/III, do którego włączono 130 pacjentów z mutacjami Val30Met i mutacjami innymi niż Val30Met, we wszystkich stadiach Coutinho.
--	---

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była stabilizacja wyniku NIS+7. Wykazano, że po 2 latach diflunisal zmniejsza progresję choroby. Wskaźnik rezygnacji wynosił 50% w grupie placebo i 25% w grupie diflunisalu. Do głównych powodów rezygnacji należała progresja choroby, przeszczepienie wątroby i działania niepożądane. Chociaż badanie nie wykazało wysokiego wskaźnika występowania działań niepożądanych w grupie stosującej diflunisal, istnieją poważne obawy dotyczące długoterminowego wpływu tego leku na nerki, serce i przewód pokarmowy. Retrospektywna analiza stosowania diflunisalu wykazała, że 57% pacjentów przerwało terapię, głównie z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Szwedzkie badanie DFNS01107 (24-miesięczne, otwarte badanie obserwacyjne) zostało zaprojektowane w celu monitorowania działania diflunisalu podawanego w dawce 500 mg dziennie w ATTRv. Do badania włączono pięćdziesięciu czterech pacjentów. Siedemnastu (31%) pacjentów ukończyło 24-miesięczną obserwację, podczas gdy 37 (69%) zrezygnowało z badania po średnim czasie wynoszącym 10,8 (0,4-21,8) miesiąca. Głównymi przyczynami przedwczesnego zakończenia badania były przeszczepienie wątroby (24%) i działania niepożądane (19%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były niestrawność (12%), biegunka (9%) i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (7%). Neuropatia ruchowa i grubość przegrody serca znacznie wzrosły podczas badania, co sugeruje, że całkowita stabilizacja choroby nie została osiągnięta, jednak należy zauważyć, że liczba pacjentów w tym badaniu była niska. Ponadto, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek zostali wykluczeni z badania diflunisalu.

Diflunisal nie został zatwierdzony do leczenia ATTRv-PN przez żadną agencję zdrowia, dlatego jest stosowany wyłącznie jako lek off-label.

III Leki wyciszające gen TTR

1. Oligonukleotydy antysensowne

a) Inotersen

Inotersen jest antysensownym oligonukleotydem inhibitora wydzielania ludzkiej transtyretyny, który wiąże się z mRNA TTR, hamując transkrypcję poprzez indukcję jego rozszczepienia. Badania na zwierzętach i ludziach wykazały silną supresję (>80%) poziomu TTR w surowicy. W badaniu III fazy NEURO-TTR – randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, lek był podawany dorosłym pacjentom z ATTRv-PN w stadium I lub II w postaci z cotygodniowych wstrzyknięć podskórnych. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zmodyfikowany NIS+7_{ionis} i Norfolk QOL-DN. Łącznie w badaniu wzięło udział 172 pacjentów (112 w grupie inotersenu i 60 w grupie placebo), z których 139 (81%) ukończyło badanie. W przypadku NIS+7_{ionis}, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowej do 66. tygodnia między dwiema grupami (inotersen minus placebo) wyniosła – 19,7 punktu (p<0,001), a dla Norfolk QOL-DN – 11,7 punktu (p<0,001). W grupie otrzymującej inotersen odnotowano pięć zgonów, a w grupie placebo żadnego. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie inotersenu były kłębuszkowe zapalenie nerek (3 pacjentów) i ma-

	łopłytkowość (3 pacjentów). Jeden ze zgonów w grupie inotersenu związany był z wystąpieniem ciężkiej małopłytkowości, a pozostałe były spowodowane kacheksją (2 przypadki), perforacją jelit (1 przypadek) i zastoinową niewydolnością serca (1 przypadek). 2-letnie otwarte badanie przedłużone potwierdziło długoterminowe korzyści stosowania inotersenu w zakresie progresji neuropatii, jakości życia związanej z neuropatią oraz ogólnym stanem zdrowia, bez dodatkowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. W badaniu tym lepsze wyniki zaobserwowano u pacjentów, którzy od początku należeli do grupy inotersenu niż u pacjentów, którzy pierwotnie przyjmowali placebo, a następnie w badaniu przedłużonym przeszli na inotersen. Inotersen został zatwierdzony przez ANVISA do leczenia ATTRv-PN, ale jak dotąd nie został włączony do refundacji w ramach państwowego systemu opieki zdrowotnej (SUS). b) Eplotersen jest lekiem antysensownym sprzężonym z ligandem (LICA) który ma tę samą sekwencję nukleotydową co inotersen, jednak charakteryzuje się większą siłą działania, co umożliwia niższe i rzadsze dawkowanie – jest podawany podskórnie co 4 tygodnie. Trwa badanie kliniczne fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo eplotersenu z inotersenem (NCT04136184). 2. Małe interferujące RNA a) Patisyran Patisyran to mały interferujący RNA, który wiąże się z określonymi regionami kodującymi mRNA TTR, hamując produkcję TTR. Wstępne badania wykazały, że patisyran hamował ponad 80% produkcji TTR. W badaniu APOLLO (randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie III fazy) patisyran podawany był w formie dożylnego wlewu co 3 tygodnie w dawce 0,3 mg/kg. Łącznie w badaniu wzięło udział 225 pacjentów (148 w grupie patisyranu i 77 w grupie placebo). Pierwszorzędowym punktem końcowym był mNIS+7_{alnylam}. Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowej do 18. miesiąca badania między grupami (patisyran minus placebo) dla NIS+7_{alnylam} wynosiła – 34,0 (p<0,001), a dla Norfolk QOL-DN – 22,1 (p<0,001). Około 20% pacjentów otrzymujących patisyran i 10% pacjentów otrzymujących placebo miało łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją, przy czym częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych i ich rodzaje były podobne w obu grupach. W grupie otrzymującej patisyran doszło do siedmiu zgonów, a w grupie placebo do sześciu. Patisyran wpłynął na poprawę w zakresie licznych objawów klinicznych ATTR-FAP. 12-miesięczne otwarte badanie przedłużone patisyranu w leczeniu ATTRv-PN również potwierdziło korzyści i profil bezpieczeństwa leku. Wyniki badania wskazywały na istotne znaczenie wczesnego rozpoczęcia leczenia w celu zatrzymania lub odwrócenia progresji polineuropatii, niedożywienia i pogorszenia jakości życia. Patisyran został zatwierdzony przez ANVISA w leczeniu ATTR-FAP, ale jak dotąd nie został włączony do systemu SUS. b) Wutrisyran
--	---

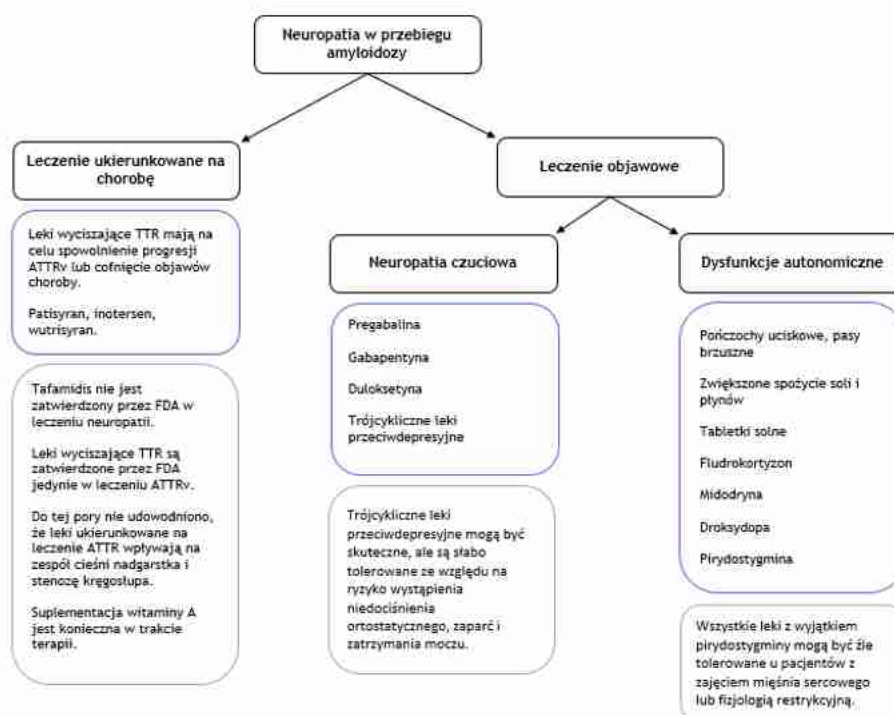
	Wutrisyran jest małym interferującym RNA podawanym podskórnym co 3 miesiące. Jest on obecnie testowany w wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy w leczeniu neuropatii ATTRv-PN (NCT03759379).
	IV Doksocyklina/TUDCA Doksocyklina i TUDCA mogą wpływać na usuwanie złogów TTR i naprawę uszkodzonej tkanki. Wykazują one działanie synergistyczne i powodują zmniejszenie ilości zarówno fibrylarnych, jak i niefibrylarnych złogów amyloidu. Badanie kliniczne fazy II wykazało, że kombinacja tych leków stabilizuje chorobę u pacjentów z amyloidozą ATTRv, prezentując przy tym dobrą tolerancję i niewielką liczbą skutków ubocznych.
	V Inne terapie: 1. CRISPR-Cas9 Niedawne badanie wykazało, że u 6 pacjentów z ATTRv-PN edycja genu TTR została osiągnięta za pomocą grupowanych, regularnie rozproszonych, krótkich, powtarzających się sekwencji palindromicznych (ang. <i>clustered regularly-interspaced short palindromic repeats</i>; CRISPR) związanych z endonukleazą Cas9 (CRISPR-Cas9). Pojedyncze dawki badanego leku, NTLA-2001, podane w 28. dniu badania, wiązały się ze średnią redukcją TTR o 52% w grupie, która otrzymała dawkę 0,1 mg na kilogram i 87% w grupie, która otrzymała dawkę 0,3 mg na kilogram w celu osiągnięcia edycji genów <i>in vivo</i>. Pacjenci mieli tylko łagodne reakcje na badany lek. Ta strategia wykazuje potencjał do leczenia wszystkich form amyloidozy ATTR - zarówno amyloidozy ATTR typu dzikiego, jak i choroby dziedzicznej. Ponieważ jest to jedynie pojedyncza dawka leku, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych nie stanowiłoby problemu. Konieczne jest jednak przeprowadzenie większych badań klinicznych z dłuższą obserwacją, aby potwierdzić efektywność terapii w leczeniu ATTRv-PN. 2. Przeciwciała monoklonalne Przeciwciała, które specyficznie wiążą się z amyloidem, aby zakłócić powstawanie złogów i spowodować ich usuwanie, są obecnie badane. PRX004 jest przeciwciałem monoklonalnym anty-TTR, które wiąże się z resztami 89-97 białka TTR. Dwudziestu jeden pacjentów z ATTRv zostało włączonych do otwartego badania fazy I z eskalacją dawki (dawki: 0,1; 0,3; 1; 3; 10 i 30 mg/kg we wlewie dożylnym co 28 dni; maksymalnie 3 wlewy). Lek miał bezpieczny profil pod kątem skutków ubocznych i był dobrze tolerowany. Siedemnastu pacjentów zostało włączonych do długoterminowego badania przedłużonego, aby otrzymać do 15 wlewów leku PRX004. W 9. miesiącu u 7 ocenianych pacjentów stwierdzono poprawę/wolniejszy postęp neuropatii w porównaniu z naturalną historią choroby. NI301A jest rekombinowaną ludzką monoklonalną immunoglobuliną G1, która wiąże się selektywnie ze złogami TTR z wysokim powinowactwem. W badaniu klinicznym fazy I lek ten był bezpieczny i dobrze tolerowany u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR. NI301A usuwa złogi ATTR <i>ex vivo</i> z mięśnia sercowego pochodzącego od pacjenta, a także <i>in vivo</i> u myszy z przeszczepionymi fibrylami ATTR pochodzącymi od pacjenta, w sposób zależny od dawki i czasu.

	Strategia terapeutyczna Nie ma bezpośredniego porównania między trzema lekami, które jak do tej pory zostały zatwierdzone przez ANVISA. Tafamidis jest lekiem doustnym, który został zatwierdzony do stosowania w ATTRv-PN w stadium I i II, przy czym badania wskazują, że im wcześniej zostanie on wprowadzony, tym lepsze wyniki można osiągnąć. Monteiro i wsp. wykazali, że neuropatia stabilizuje się u prawie jednej trzeciej pacjentów; kolejna jedna trzecia reaguje dobrze przez krótszy okres, a pozostała jedna trzecia nie reaguje w ogóle. Biorąc pod uwagę te dane, a także profil bezpieczeństwa, łatwość stosowania i związane z tym koszty, sugeruje się, że tafamidis powinien być stosowany jako pierwsza linia leczenia we wczesnym stadium choroby. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani klinicznie i elektrofizjologicznie, a przy pierwszych oznakach progresji choroby należy wprowadzić drugi lek. Zarówno inotersen, jak i patisiran wykazują skuteczność w kontrolowaniu choroby. Ponieważ nie ma bezpośredniego porównania między nimi, wybór powinien zależeć od dostępności, łatwości stosowania i preferencji pacjenta/rodziny. Pacjenci ci również powinni być uważnie monitorowani, a wszelkie dowody niezadowolającej odpowiedzi powinny skłonić do wypróbowania pozostałych alternatyw. Nie jest jasne, jaka jest obecna rola transplantacji wątroby w nowej erze terapii medycznych dla pacjentów z ATTRv-PN. Autorzy z Centrum Amyloidozy Corino de Andrade w szpitalu Santo Antônio do Porto wraz z Instytutem Scripps w Kalifornii, przeprowadzili retrospektywną analizę 210 pacjentów z Val30Met ATTR z fenotypem głównie neuropatycznym leczonych tafamidem przez okres od 18 do 66 miesięcy. Celem było określenie długoterminowej skuteczności leku w praktyce klinicznej oraz poszukiwanie cech klinicznych i biomarkerów osoczowych, które mogłyby być wykorzystane jako predyktory odpowiedzi na leczenie. Pacjenci zostali zaklasyfikowani przez eksperta do grupy odpowiadającej na leczenie, częściowo odpowiadającej na leczenie i niereagującej na leczenie. Ocena eksperta opierała się na przeglądzie różnych czynników związanych z chorobą, w tym: skali neuropatii (NIS), jakości życia (NorfolkQOL), pomiarze rutynowych złożonych nerwowych potencjałów czynnościowych, stanie odżywienia, wizytach kardiologicznych i nefrologicznych. Osoby, które uzyskały odpowiedź, stanowiły 34,3% pacjentów (brak progresji choroby, zmiana NIS od wartości wyjściowej ≤ 0). Osoby niereagujące (29%) wykazywały pogorszenie zaburzeń sensorycznych, motorycznych i autonomicznych (wzrost NIS o 5,9/rok). Pacjenci zostali uznani z osoby częściowo odpowiadające na leczenie (36%), jeśli wykazywały progresję neuropatii czuciowej i/lub ruchowej i przy tym znaczną poprawą pod kątem zaburzeń autonomicznych lub wykazywały wolniejszą progresję choroby niż u osoby niereagujące (wzrost NIS wzrost o 1,8 / rok). Autorzy stwierdzili, że niższe nasilenie choroby, płeć żeńska i natywne wyższe stężenie tetramerycznego TTR na początku leczenia były najistotniejszymi pozytywnymi predyktorami odpowiedzi. Poziom tafamidisu w osoczu po 12 miesiącach terapii był predyktorem odpowiedzi u pacjentów płci męskiej.
ACC 2023	I Postępowanie w przypadku bezobjawowych nosicieli zmutowanego genu TTR Zaleca się, aby ocenę penetracji u bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR rozpocząć na około 10 lat przed pojawieniem się objawów u probantów. Postępowanie w przypadku bezobjawowych nosicieli mutacji obejmuje:

	1. Określenie wariantu TTR. 2. Przeprowadzenie dokładnego wywiadu i badania fizykalnego: • ocena początkowych oznak choroby w odniesieniu do objawów występujących u probanta i innych krewnych, • określenie penetracji choroby na podstawie rozszerzonego rodowodu. 3. Wdrożenie odpowiednich testów klinicznych: • przesiewowe EKG, • biomarkery sercowe (peptyd natriuretyczny i troponina), • echokardiografia (najlepiej z obrazowaniem odkształcenia), • w przypadku nieprawidłowych wyników badań – scyntygrafia serca lub CMR, • w przypadku początkowych oznak zajęcia układu nerwowego, takich jak neuropatia obwodowa (drętwienie, parestezje, zaburzenia równowagi), dysfunkcje układu autonomicznego (niedociśnienie ortostatyczne, objawy żołądkowo-jelitowe) lub zespół cieśni nadgarstka, zaleca się konsultację neurologiczną w celu przeprowadzenia szczegółowego badania - pomiar NIS, zastosowanie kwestionariuszy SFN-SIQ, ASP lub COMPASS, • ocena neurofizjologiczna – elektromiografia (EMG) z badaniami przewodnictwa nerwowego badanie współczulnej reakcji skóry i ilościowe testy sensoryczne, testy funkcji autonomicznych, w tym monitorowanie ciśnienia krwi, badanie reakcji sudomotorycznej i zmienności rytmu serca (R-R). 4. Zapewnienie długoterminowej obserwacji. • Badania powinny być powtarzane co 3-5 lat w przypadku braku objawów amyloidozy lub wcześniej, jeśli pojawią się oznaki choroby lub zbliża się przewidywany wiek jej wystąpienia. II Postępowanie w przypadku neuropatii • Obecnie istnieją trzy leki zatwierdzone przez FDA do stosowania w polineuropatii w przebiegu ATTRv (w Europie do stosowania w polineuropatii zatwierdzony jest także tafamidis). • Leki wyciszające TTR powodują zahamowanie syntezy transtyretyny poprzez blokowanie translacji RNA. • Patisyran i wutrisyran to małe interferujące RNA, inotersen jest oligonukleotydem antysensownym. • W głównych badaniach klinicznych, na poziomie kohorty, wszystkie trzy leki powodowały stabilizację lub odwrócenie progresji choroby (pod względem neuropatii i jakości życia) w stosunku do stanu wyjściowego przed leczeniem. • Wczesna diagnoza i rozpoczęcie terapii są istotnymi czynnikami, ponieważ pacjenci, u których leczenie wdrożono wcześniej osiągają lepsze
--	--

	wyniki pod kątem neuropatii i jakości życia niż ci, u których leczenie jest opóźnione o 1 rok lub dłużej. - Należy zauważyć, że funkcją transtyretyny jest transport retinolu, dlatego w trakcie terapii lekami wyciszającymi TTR konieczna jest codzienna suplementacja witaminy A w dawce 3000 IU. - W przypadku terapii patisyranem mogą wystąpić reakcje związane z infuzją, dlatego zaleca się podanie kortykosteroidów, acetaminofenu i leków przeciwhistaminowych (blokery H1 i H2) co najmniej 60 minut przed infuzją. - Inotersen może powodować reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a także małopłytkowość i kłębuszkowe zapalenie nerek. Z tego powodu w trakcie leczenia należy kontrolować liczbę płytek krwi (co tydzień) oraz stężenie kreatyniny w surowicy i stosunek białka do kreatyniny w moczu (co 2 tygodnie). - Diflunisal i tafamidis są stabilizatorami TTR, które również spowalniają progresję polineuropatii w przebiegu ATTRv. Jednakże tafamidis nie został dopuszczony przez FDA w leczeniu polineuropatii ATTRv, mimo że został zatwierdzony do stosowania w ATTR-CM. Diflunisal okazał się skuteczny w spowolnieniu progresji polineuropatii ATTRv, ale nie jest zatwierdzony przez FDA w tym wskazaniu. - Oprócz terapii ukierunkowanej na chorobę, leczenie objawowe jest również istotne dla pacjentów z neuropatią obwodową i może obejmować fizykoterapię, leczenie bólu neuropatycznego i zaburzeń autonomicznych. - Pregabalina, gabapentyna i duloksetyna mogą być korzystne w przypadku bólu neuropatycznego. - Trójcykliczne (trójpierścieniowe) leki przeciwdepresyjne, które są powszechnie stosowane w celu zmniejszenia bólu neuropatycznego, mogą wykazywać nasilone działania niepożądane u wielu pacjentów z neuropatią amyloidową, u których może także występować niedociśnienie ortostatyczne lub inne objawy autonomiczne, takie jak zatrzymanie moczu, zaburzenia erekcji, lub zaparcia. Należy jednak zauważyć, że starsi pacjenci z amyloidozą są bardziej narażeni na skutki uboczne tych leków. Kryteria Beersa Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego są pomocne w określeniu potencjalnie niewłaściwego stosowania leków u osób starszych. - Niedociśnienie ortostatyczne może ulec poprawie po zwiększeniu przyjmowania płynów, tabletek solnych, fludrokortyzonu, midodryny lub droksydopy, chociaż interwencje te mogą być słabo tolerowane u pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną zajęciem mięśnia sercowego. - Pirydostygmina jest kolejną możliwością leczenia niedociśnienia ortostatycznego, w przypadku której nie obserwuje się ryzyka zatrzymania płynów lub nadciśnienia tętniczego.
--	--

- Pomocne może być również używanie podkolanówek lub pończoch uciskowych oraz opasek uciskowych na brzuch (u pacjentów, którzy je tolerują).
- Obecnie nie ma dowodów na to, że stabilizatory TTR lub leki wyciszające TTR są korzystne w polineuropatii związanej z amyloidozą ATTRwt.
- Obecnie nie ma również dowodów, że leki te są korzystne w przypadku zespołu cieśni nadgarstka lub stenozy kręgosłupa związanej z amyloidozą. W takich sytuacjach leczenie obejmuje fizjoterapię, aparaty ortopedyczne lub interwencję chirurgiczną.



CNSF 2022

Leczenie ATTRh:

I Przeszczepienie wątroby

Terapia ta nie jest obecnie uważana za leczenie pierwszego rzutu w przypadku ATTRh-PN. Biorąc pod uwagę, że TTR wytwarzane jest głównie w wątrobie, w przeszłości stosowano przeszczepienie wątroby, aby zastąpić nieprawidłowe TTR biorcy przez TTRwt dawcy.

Duże badania kohortowe wykazały skuteczność zarówno w zakresie progresji objawów klinicznych, jak i przeżywalności pacjentów z ATTRh-PN, chociaż przeżycie jest gorsze u osób z mutacjami innymi niż Val30Met. Inne niekorzystne czynniki prognostyczne obejmują zaawansowany wiek, wydłużony czas trwania choroby oraz zły poziom odżywienia i stan serca przed transplantacją. Głównymi przyczynami śmierci po przeszczepieniu wątroby są infekcje związane z długotrwałą immunosupresją i niewydolność serca. Ta ostatnia wydaje się być spowodowana ciągłym odkładaniem się amyloidu w sercu po transplantacji, co sugeruje

korzyści z połączonego przeszczepienia serca i wątroby u wybranych osób. U pacjentów po transplantacji zaobserwowano także wyższe wskaźniki mózgowej angiopatii amyloidowej, prawdopodobnie wtórne do utrzymującego się okołonaczyniowego i oponowego odkładania amyloidu (dowody na ekspresję TTR w splocie naczyniówkowym).^{95,96}

Biorąc pod uwagę znaczące ograniczenia, przeszczepienie wątroby nie jest już uważane za terapię pierwszego rzutu w ATTRh-PN. Ograniczenia te obejmują m.in. dostępność narządów, wysokie koszty, wymóg dożywotniej immunosupresji, powikłania po zabiegu, i fakt, że zwykle transplantacja nie zapobiega całkowicie odkładaniu się amyloidu. Obecnie nie istnieją badania porównujące nowsze terapie genetyczne z przeszczepieniem wątroby. Rola stosowania terapii genetycznej lub stabilizatorów TTR po transplantacji wątroby pozostaje niejasna, chociaż kilka serii przypadków sugeruje możliwe korzyści.

II Leki stabilizujące TTR

1. Tafamidis

Tafamidis jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym przyjmowanym doustnie (20 mg raz na dobę) o wysokim powinowactwie do TTR, powodującym stabilizację tetrameru TTR. Pierwsze kluczowe randomizowane badanie porównujące tafamidis do placebo u 128 pacjentów z ATTR-PN Val30Met nie wykazało odpowiedzi na leczenie, chociaż skuteczność uzyskano w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem, a także w drugorzędowych punktach końcowych. W przypadku polineuropatii ATTR bez mutacji Val30Met, otwarte 12-miesięczne badanie jednoramienne, w którym wzięło udział 21 pacjentów z ośmioma różnymi mutacjami wykazało progresję PN. Tafamidis nie jest zatwierdzony przez Health Canada w leczeniu ATTRh-PN.

2. Diflunisal

Diflunisal (w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę) znacząco zmniejszał progresję choroby w ATTRh-PN, chociaż badania są obciążone ograniczeniami takimi jak wysokie wskaźniki rezygnacji, a także przeszczepienie wątroby i zdarzenia niepożądane. Diflunisal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, dlatego jego stosowanie jest ograniczone ze względu na działania niepożądane, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia czynności nerek i małopłytkowość. Wskazywano również na istnienie obaw dotyczących pogorszenia niewydolności serca, jednak ostatnie badania sugerują bezpieczeństwo i potencjalne korzyści w ATTR-CM.

Diflunisal jest stosunkowo niedrogi, ale nie jest powszechnie dostępny w Kanadzie i nie został zatwierdzony w leczeniu ATTRh-PN.

3. Rozwój leków stabilizujących TTR

Niektóre nowe stabilizatory TTR, takie jak 3-galusan epigallokatechiny, CHF5074 i AG10, zostały ocenione w kilku retrospektywnych, przedklinicznych i klinicznych badaniach, wykazując obiecujące wyniki, chociaż kliniczne dowody skuteczności w polineuropatii w przebiegu ATTRh nie zostały jeszcze osiągnięte. Inhibitory metylotransferazy katecholowej i tolkapon wykazały właściwości stabilizujące TTR, a jego biodostępność w ośrodkowym układzie

	nerwowym może przynieść korzyści u pacjentów z ATTR z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych.
	III Substancje zakłócające powstawanie fibryli i niszczące złoże Wykazano, że doksycyklina i TUDCA redukują fibrylarne i niefibrylarne złoże TTR w modelach mysich. Obecnie nie ma randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących doksycyklinę/TUDCA z placebo w ATTR z PN.
	IV Terapie ukierunkowane na RNA Poszerzenie wiedzy z zakresu przetwarzania RNA pozwoliło na wykorzystanie różnych mechanizmów modyfikacji pre-mRNA w celu stworzenia syntetycznych oligonukleotydów umożliwiających zahamowanie produkcji TTR na poziomie RNA. Wprowadzono dwie szerokie klasy oligonukleotydów antysensownych (ASO) specyficznych dla amyloidu TTR. Dwa z tych nowych środków – inotersen i patisyran – są obecnie zalecane jako leczenie z wyboru w przypadku ATTRh-PN ASO są jednoniciowymi lub dwuniciowymi krótkimi sekwencjami nukleotydów (tj. RNA lub kombinacji RNA i DNA), które wiążą się z określonym dojrzałym cytoplazmatycznym mRNA znanym jako nić sensowna. Inotersen jest rodzajem jednoniciowego oligonukleotydu antysensownego (ASO). Z kolei patisyran należy do dwuniciowych ASO, nazywanych również małymi interferującymi RNA (siRNA). Dwa przełomowe badania kliniczne, APOLLO i NEURO-TTR dotyczyły odpowiednio działania patisyranu i inotersenu. Oba badania dostarczyły silnych dowodów na wpływ leczenia na wyniki mNIS +7. Różnica wyników między ramieniem leku a placebo w badaniu APOLLO wynosiła 34 punkty, a w badaniu NEURO-TTR 19,7 punktu. Należy jednak zauważyć, że w badaniach wykorzystano inne kwestionariusze różniące się łączną liczbą punktów (304 punkty w przypadku mNIS+7Alnylam i 368,6 punktu w przypadku mNIS+7Ionis), dlatego bezpośrednie porównanie pierwszorzędowych punktów końcowych w tych badaniach jest utrudnione. Dodatkowo, badanie NEURO-TTR trwało 15 miesięcy, a badanie APOLLO 18 miesięcy. W otwartym badaniu przedłużonym dla pacjentów, którzy ukończyli badanie NEURO-TTR, dane zbierano przez dodatkowe 104 tygodnie. Wartości bezwzględne średnich zmian w wynikach mNIS + 7 nie zostały zgłoszone, ale korzystając z interpolacji wyników można stwierdzić, że w grupie inotersen-inotersen nastąpiło pogorszenie o ~9-10 punktów mNIS+7, podczas gdy w ramieniu placebo-inotersen nastąpiło pogorszenie o ~7-8 punktów. W porównaniu z wartością wyjściową, 47% pacjentów z grupy placebo-inotersen wykazało poprawę wyników mNIS +7 w 104. tygodniu, podczas gdy w ramieniu placebo-inotersen było to tylko 24% pacjentów. Chociaż możliwość bezpośredniego porównania badań fazy III dotyczących patisyranu i inotersenu jest ograniczona ze względu na różne charakterystyki badań, obie terapie poprawiają lub stabilizują PN w długoterminowej obserwacji. Patisyran jest podawany dożylnie i ma korzystny profil bezpieczeństwa. Inotersen jest podawany podskórnie i wymaga ścisłego monitorowania poziomu płytek krwi i czynności nerek w celu zarządzania ryzykiem ciężkiej małopłytkowości i/lub kłębuszkowego zapalenia nerek. W wyborze terapii należy wziąć pod uwagę dostępność, drogę podania i częstotliwość leczenia, a także charakterystykę pacjenta lub formalne przeciwwskazania. Zarówno inotersen, jak i patisyran zostały zatwierdzone przez Health Canada do stosowania w ATTRh-PN.

	<u>Zespół cieśni nadgarstka (ZCN)</u> W chwili obecnej nie przeprowadzono badań porównawczych dotyczących leczenia zespołu cieśni nadgarstka związanego z ATTRh i idiopatycznego ZCN. Niejasne pozostaje także ryzyko nawrotu ZCN u pacjentów z ATTRh po dekompresji kanału nadgarstka. W badaniu histopatologicznym stwierdzono odkładanie amyloidu w pochewkach ścięgniastych u 9 z 35 pacjentów z nawracającym ZCN (nawrót objawów 6 miesięcy po pierwszym uwolnieniu kanału nadgarstka). U siedmiu z nich wykazano obecność TTR, chociaż nie było dowodów na występowanie amyloidozy układowej. Sugeruje to, że amyloidozę może być czynnikiem ryzyka nawrotu choroby po uwolnieniu ZCN, chociaż nie jest to specyficzne dla amyloidozy TTR. Długoterminowa obserwacja 10 pacjentów z odkładaniem amyloidu w błonie maziowej/więzadłach, z których sześciu wykazało obecność TTR (w tym dwóch z ATTRh), potwierdziła złagodzenie objawów po operacji. W związku z tym chirurgiczne uwolnienie kanału nadgarstka jest nadal wskazane w populacji pacjentów z ATTRh, chociaż ryzyko nawrotu może być zwiększone. <u>Podsumowanie rekomendacji - terapia:</u> • Inotersen i patisyran są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu zatrzymania progresji neuropatii i zmniejszenia zaawansowania PN we wczesnym i późnym stadium ATTRh-PN. • Biorąc pod uwagę znaczące powikłania okołoperacyjne i wymóg dożywotniej immunosupresji, ortotopowe przeszczepy wątroby nie powinny być już stosowane jako terapia pierwszego rzutu. • U pacjentów z ATTRh-PN zaleca się konwencjonalne leczenie ZCN, z wczesną operacją uwalniającą.
ISA 2022	I Leczenie objawowe ATTRv 1. Ból neuropatyczny W leczeniu bólu neuropatycznego terapiami pierwszego rzutu są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, takie jak duloksetyna (60-120 mg, raz na dobę), wenlafaksyna (150-225 mg, raz na dobę), gabapentynoidy jak gabapentyna (300-3600 mg/dobę, trzy razy dziennie) i pregabalina (50-600 mg/dobę, dwa razy dziennie). Leki te należy stosować przez okres od czterech do sześciu tygodni, w tym przez dwa tygodnie w maksymalnej tolerowanej dawce. Do leczenia drugiego rzutu zalicza się słabe opioidowe leki przeciwbólowe, takie jak tramadol (200-400 mg/dobę) i tapentadol (50-600 mg/dobę), a także leki miejscowe (np. plastry z lidokainą 5% i plastry z kapsaicyną 8%). Jako leki trzeciego rzutu stosuje się silne opioidy, takie jak morfina (10-120 mg/dobę), oksykodon (10-120 mg/dzień) i doustny metadon (5-10 mg/dobę). 2. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Objawy opóźnionego opróżniania żołądka (wczesne uczucie sytości, uczucie pełności po posiłku, wzdęcia, nudności, wymioty i utrata masy ciała) można zminimalizować poprzez zmianę diety, w tym spożywanie posiłków o małej objętości z niską zawartością rozpuszczalnego błonnika i tłuszczu. Dodatkowo

	można zastosować leczenie farmakologiczne z prokinetykami np. erytromycyną (50-250 mg/dobę, trzy razy dziennie) lub domperidonem (10 mg dwa razy dziennie). W przypadku ostrych ataków nawracających wymiotów pomocne mogą być krótkie cykle podawania metoklopramidu (IV lub IM) z suplementacją elektrolitów i płynów. Pacjenci z uporczywymi zaparciami mogą skorzystać z osmotycznych środków przeczyszczających i glikolu polietylenowego. Nowsze środki, takie jak linaklotyd, lubiproston i prukalopryd mogą być stosowane, gdy środki przeczyszczające zawiodły. Biegunka, ciągła lub naprzemienna z zaparciami może być leczona miesięcznymi cyklami ryfaksyminy w dniach 1-7, a następnie probiotykami. Dodatkowo na żądanie można stosować opioidy przeciwbiegunkowe, tj. loperamid. Oktreotyd lub nalewkę z opium można podawać pacjentom z przewlekłą biegunką oporną na loperamid. Jeśli leczenie farmakologiczne biegunki nie powiedzie się, pozostałą opcją jest stomia. 3. Zajęcie serca Leczenie wspomagające u pacjentów z niewydolnością serca można prowadzić za pomocą małych dawek diuretyków pętlowych (tj. furosemidu) lub antagonistów receptora mineralokortykoidowego (tj. spironolaktonu lub eplerenonu) w przypadku nieskuteczności diuretyków pętlowych. W przypadku braku wyraźnych przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie beta-blokerów i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny, zaczynając od niskich dawek, z powolnym zwiększaniem dawki i ścisłym monitorowaniem. W przypadku zaburzeń rytmu można zastosować leczenie przeciwwskrzepowe warfaryną lub nowymi doustnymi antykoagulantami. Stymulacja serca jest stosowana głównie w przypadku znacznej bradykardii i niektórych rodzajów bloków przedsionkowo-komorowych spowodowanych zajęciem tkanki mięśnia sercowego. Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD) nie jest wskazany, ponieważ nagła śmierć sercowa w kardiomiopatii ATTR może wynikać z dysocjacji elektromechanicznej lub arytmii niepodatnych na ICD. 4. Niedociśnienie ortostatyczne W przypadku pacjentów z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym korzystne mogą okazać się środki nefarmakologiczne, takie jak pończochy uciskowe, usunięcie czynników wpływających na pogorszenie stanu pacjenta np. leków o działaniu hipotensyjnym (tj. tamsulosyny, karwedilolu, klonidyny, tyzanimidyny, azotanów, cytrynianu sildenafilu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych) oraz zwiększenie spożycia wody. Leczenie farmakologiczne obejmuje leki takie jak midodryna (2,5-10 mg doustnie, trzy razy dziennie) lub droksydopa (100-600 mg doustnie, trzy razy dziennie) lub niespecyficzne leczenie fludrokortyzonem (0,1-0,2 mg, raz na dobę), którego należy unikać w przypadku zastoinowej niewydolności serca lub oktreotydem (12,5-25 µg, do 1-3 razy/dobę). 5. Zajęcie narządu wzroku W leczeniu amyloidozy ocznej stosuje się lubrykację gałki ocznej, witrektomię lub trabekulektomię. Zaleca się ścisłe monitorowanie zajęcia oczu u pacjentów z mutacjami TTR. 6. Niewydolność nerek
--	---

	U pacjentów z zajęciem nerek z niedokrwistością normocytową/normochromiczną można zastosować erytropoetynę lub dożylnie podawanie żelaza. Hemodializa jest metodą terapeutyczną w schyłkowym stadium choroby nerek. II Terapie modyfikujące przebieg choroby Główne strategie terapeutyczne w amyloidozie ATTR obejmują: • zahamowanie syntezy amyloidogennej TTR: przeszczepienie wątroby, siRNA, ASO i CRISPR/Cas9, • stabilizację natywnej struktury tetramerowej TTR: diflunisal, tafamidis i AG10, • usuwanie amyloidu ATTR i/lub nieprawidłowo sfaldowanych form TTR: terapia przeciwciałami. 1. Transplantacja wątroby Przeszczepienie wątroby jako metoda leczenia charakteryzuje się obecnie najdłuższym okresem obserwacji, ponad 20 lat, u pacjentów z ATTRv z polineuropatią. W Sztokholmie, gdzie w 1990 roku przeprowadzono pierwszą transplantację wątroby z powodu amyloidozy ATTRv, utworzono Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR), którego celem jest gromadzenie danych dotyczących wyników procedury i zdefiniowanie możliwych czynników predykcyjnych informujących, kiedy należy przeprowadzić przeszczepienie wątroby, a kiedy leczenie nie jest zalecane. Wczesne dane były związane głównie z wariantem Val30Met i wskazywały, że transplantacja wątroby umożliwia zatrzymanie postępu choroby u większości pacjentów. Później zaobserwowano, że późny początek ATTRv (po 50. roku życia), szczególnie u pacjentów płci męskiej z wpływa na mniej korzystne rokowanie po przeszczepie wątroby. Rokowanie po transplantacji różni się także w zależności od mutacji – pacjenci z Val30Met wykazują lepsze przeżycie w porównaniu z pacjentami z mutacjami innymi niż Val30Met. Wskaźnik mBMI przekraczający 700 i czas trwania choroby przed przeszczepieniem wątroby <7 lat również były wczesnymi pozytywnymi czynnikami prognostycznymi. Transplantacja wątroby nie jest skuteczna w przypadku gromadzenia złogów w gałce ocznej i oponach mózgowo-rdzeniowych, ponieważ przeszczepienie wątroby zastępuje jedynie większość pozamózgowej produkcji TTR. Należy zauważyć, że wraz z wprowadzeniem potencjalnie skutecznych leków farmakoterapeutycznych, liczba przeszczepień wątroby systematycznie spada. 2. Diflunisal Diflunisal, zatwierdzony przez FDA generyczny niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), jest jednym z dwóch stabilizatorów tetrameru TTR, które w randomizowanych badaniach klinicznych okazały się skuteczne w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRh. Badacze z The Scripps Research Institute wykazali, że diflunisal stabilizuje TTR poprzez zajmowanie miejsca wiązania tyroksyny w krążących tetramerach TTR, co zapobiega uwalnianiu i niewłaściwemu fałdowaniu monomerów, a tym samym uniemożliwia powstawanie fibryli amyloidowych.
--	---

Do międzynarodowego, randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo zakwalifikowano 130 pacjentów z polineuropatią ATTRh z różnymi stopniami uszkodzenia nerwów (>30% wymagających laski, kul lub wózka inwalidzkiego) i mutacjami genu TTR (45% mutacji innych niż Val30Met). W badaniu zastosowano ilościową skalę neurologiczną (NIS+7) uprzednio zwalidowaną w polineuropatii cukrzycowej. Diflunisal hamował progresję neuropatii w ciągu 24 miesięcy o 69%, jednocześnie poprawiając psychiczną i fizyczną jakość życia. 29% pacjentów leczonych diflunisalem wykazywało całkowitą stabilność neurologiczną w pomiarach NIS+7 w ciągu dwóch lat. U pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania, diflunisal w dawce 250 mg dwa razy na dobę był dobrze tolerowany w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej/blokerem pompy protonowej lub bez niego. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem diflunisalu doprowadziły do odstawienia badanego leku tylko u 4/64 (6%) leczonych pacjentów (niewydolność serca, krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności i jaskra) w porównaniu z 2/66 (3%) w grupie placebo (ból głowy i niewydolność nerek). Kontrolne badania nerek przeprowadzane były po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach leczenia. Zdarzenia niepożądane ze strony nerek i przewodu pokarmowego były statystycznie nierozróżnialne pomiędzy grupami leczenia.

Podsumowując, diflunisal pozostaje niedostatecznie wykorzystywanym stabilizatorem tetrameru TTR o właściwościach modyfikujących przebieg choroby u pacjentów z ATTRh przebiegającą z polineuropatią. Korzyści ze stosowania stabilizatorów białka TTR u pacjentów otrzymujących także leki wyciszające gen TTR pozostają nieudowodnione.

3. Tafamidis

Tafamidis jest małą cząsteczką opracowaną w celu stabilizacji TTR, ponieważ wiąże się konkurencyjnie z jednym z miejsc wiązania tyroksyny w tetramerze.

Rzeczony kliniczny leku tafamidis obejmował podwójnie zaślepienie badanie RCT, w którym porównywano tafamidis w dawce 20 mg podawany doustnie z placebo (1:1) przez 18 miesięcy u pacjentów z wczesną postacią choroby i mutacją Val30Met. W badaniu nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic między grupami w wynikach dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych - zmianie wyniku NIS-LL od wartości wyjściowej i zmianie wyniku Norfolk od wartości wyjściowej w populacji ITT. Jednak w populacji EE znacznie więcej pacjentów leczonych tafamidsem niż pacjentów otrzymujących placebo wykazało zmianę NIS-LL (60,0% vs. 38,1%; $p=0,041$), a pacjenci leczeni tafamidsem mieli lepiej zachowaną TQOL (0,1 vs. 8,9; $p=0,045$). Wykazano także istotne różnice na korzyść tafamidu w kilku drugorzędowych punktach końcowych. TTR ustabilizował się u 98% pacjentów leczonych tafamidsem i 0% pacjentów otrzymujących placebo ($p=0,0001$). Zdarzenia niepożądane były podobne w obu grupach. Wyniki te umożliwiły zatwierdzenie tafamidu w Europie w 2011 r., a następnie w kilku krajach Azji i Ameryki Południowej. Rekomenduje się codzienne przyjmowanie 20 mg leku w celu zatrzymania lub zmniejszenia progresji neuropatii u objawowych pacjentów w stadium I (w pełni ambulatoryjnych) z dziedziczną amyloidozą ATTR z dowolną mutacją.

Oprócz kluczowego podwójnie zaślepionego badania klinicznego, jedno mniejsze otwarte badanie obejmowało 21 pacjentów z ośmioma różnymi mu-

tacjami, których obserwowano przez ponad rok. Wyniki były trudne do zinterpretowania, ponieważ nie było ramienia kontrolnego – stabilizację TTR, będącą głównym kryterium oceny, potwierdzono we wszystkich mutacjach, jednak wszyscy pacjenci wykazywali progresję choroby, niemożliwą do sklasyfikowania ze względu na brak grupy kontrolnej.

Ocena długotrwałego leczenia tafamidem (do 6 lat) u portugalskich pacjentów w stadium I z mutacją Val30Met wykazała, że pacjenci z wczesną postacią choroby ($NIS \leq 10$) i kobiety wykazywały najlepszą odpowiedź na leczenie z przedłużoną i całkowitą stabilizacją choroby. U niektórych pacjentów z gorszą odpowiedzią na leczenie stwierdzono niskie stężenie tafamidu we krwi po roku leczenia, co może wskazywać na potrzebę dostosowania dawki leku. We wszystkich badaniach, w których tafamid był podawany w dawce 20 mg nie stwierdzono istotnych problemów w kwestii bezpieczeństwa.

Wykazano, że tafamid jest obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w ciecie szklistym pacjentów poddanych witrektomii. Stężenie tafamidu w oku było znikome, jednak stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym może być wystarczające do ustabilizowania mniejszej ilości TTR. Konieczne są dalsze badania laboratoryjne i ocena kliniczna, aby dowiedzieć się, czy tafamid może być przydatny w zapobieganiu lub leczeniu zajęcia OUN.

Podsumowując, tafamid jest lekiem bezpiecznym i łatwym w stosowaniu, dla pacjentów i lekarzy. Jest użytecznym lekiem stosowanym w leczeniu pacjentów z polineuropatią w bardzo wczesnym stadium zaawansowania, zwłaszcza u pacjentów z amyloidozą w wariantcie Val30Met o wczesnym początku.

4. Interferujące RNA

Progresja polineuropatii po przeszczepieniu wątroby w dziedzicznej amyloidozie TTR z powodu odkładania się TTRwt w istniejących złogach amyloidu sprawiła, że konieczne stało się opracowanie leczenia zdolnego do blokowania wytwarzania w wątrobie zarówno zmutowanego, jak dzikiego typu TTR. Patisyran wykorzystuje endogenne mechanizmy komórkowe do kontrolowania ekspresji genów, w którym małe interferujące RNA (siRNA) związane z kompleksem wyciszającym indukowanym przez RNA (RISC) pośredniczą w rozszczepianiu mRNA, zarówno w ATTRv, jak i ATTRwt.

W badaniu III fazy APOLLO A 225 pacjentów z polineuropatią ATTRv z 39 wariantami TTR przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej dożylny patisyran (0,3 mg/kg) lub placebo raz na trzy tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyników mNIS+7 po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych. Inne oceny obejmowały kwestionariusz Norfolk QOL-DN, 10-MWT, punktację COMPASS31 i mBMI. Średni wynik mNIS+7 na początku badania wyniósł 80,9 w grupie patisyranu i 74,6 w grupie placebo. Średnia zmiana po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych obliczona metodą najmniejszych kwadratów w grupie leku i placebo wyniosła odpowiednio -6,0 i 28,0 ($p < 0,001$). Średni wyjściowy wynik Norfolk QOL-DN wyniósł 59,6 w grupie patisyranu i 55,5 w grupie placebo, a średnia zmiana po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -6,7 w porównaniu z 14,4 ($p < 0,001$). Efekt leczenia był istotny we wszystkich podgrupach, niezależnie od NIS, wariantu

mutacji, wieku i stadium choroby. Klinicznie, istotne punkty końcowe – 10-MWT, COMPASS31 i Norfolk QOL – poprawiły się w porównaniu z wartością wyjściową, a wynik niepełnosprawności RODS pozostał stabilny. W grupie patisyranu zmniejszenie stężenia TTR w surowicy było szybkie i utrzymywało się na poziomie 81% przez okres 18 miesięcy. Częste działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, a te występujące częściej w przypadku patisyranu niż w przypadku placebo obejmowały obrzęki obwodowe i reakcje związane z infuzją. Podczas badania nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych pacjentów leczonych patisyranem. Nie stwierdzono także żadnego zgonu związanego ze stosowaniem patisyranu.

Do wieloośrodkowego, otwartego badania przedłużonego (OLE) włączono pacjentów, którzy ukończyli badanie III fazy APOLLO i tolerowali badany lek. Zakwalifikowani pacjenci otrzymywali patisyran w dawce 0,3 mg/kg w infuzji dożylniej co trzy tygodnie. Po 12 miesiącach średnia ocena mNIS+7 poprawiła się w stosunku do ogólnej populacji OLE w grupie APOLLO-placebo i utrzymała się w stosunku do wartości wyjściowych badania macierzystego (APOLLO-patisyran). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem były reakcje związane z infuzją. Częstość zgonów była wyższa w grupie APOLLO-placebo (27%) niż w grupie APOLLO-patisyran (7%). Utrzymujące się zmniejszenie średniego stężenia TTR w surowicy zaobserwowano w grupie APOLLO-placebo po leczeniu patisyranem, ze średnim procentowym zmniejszeniem TTR o 78,7% w 6 miesiącu. Stężenie TTR utrzymało się w przypadku grupy APOLLO-patisyran.

Wutrisyran to eksperymentalny lek RNAi drugiej generacji, który podobnie jak patisyran, zawiera siRNA, którego celem fragment mRNA TTR, który jest jednakowy w obrębie TTR typu dzikiego i wszystkich znanych wariantów zmutowanego TTR.

W randomizowanym, pojedynczo zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy I, z pojedynczą rosnącą dawką, oceniano farmakodynamikę, farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa wutrisyranu podawanego podskórnie (5-300 mg) zdrowym ochotnikom (n=80). Podczas leczenia wutrisyranem uzyskano silną i trwałą redukcję TTR zależną od dawki, przy średniej maksymalnej redukcji TTR o 57-97%, utrzymującej się przez 90 dni po podaniu leku.

5. Oligonukleotydy antysensowne

Terapia ATTR z wykorzystaniem technologii oligonukleotydów antysensownych (ASO), w celu zmniejszenia syntezy białka prekursorowego amyloidu TTR w wątrobie, została opracowana w 2000 r. Podstawą jest zniszczenie mRNA białka za pomocą krótkich oligomerów nukleotydowych zaprojektowanych do wiązania się z mRNA zgodnie z mechanizmem Watsona-Cricka. W przypadku TTR związki ASO, które wiążą się z nieulegającym translacji fragmentem TTR, aktywują RNazę H1 w celu degradacji mRNA TTR i zmniejszenia translacji.

Opracowywanie terapeutycznego ASO specyficznego dla ludzkiego TTR rozpoczęło się od stworzenia modelu myszy transgenicznej ludzkiego ATTR Ile84Ser. Umożliwiło to wykazanie, że ASO specyficzne dla TTR może zmniejszać wytwarzanie TTR w ludzkiej wątrobie. Doprowadziło to do badań bez-

	pieczeństwa na ludziach i późniejszych badań kontrolowanych placebo na pacjentach ATTRv, które wykazały bardzo istotne wyniki w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych – NIS i Norfolk QOL-DN. Badanie to doprowadziło do zatwierdzenia inotersenu do leczenia amyloidozy ATTRv w październiku 2018 r. Łącznie 172 pacjentów (112 w grupie inotersenu i 60 w grupie placebo) otrzymało co najmniej jedną dawkę leku, a 139 (81 %) zakończyło okres interwencji. W obu głównych punktach końcowych dotyczących skuteczności wykazano przewagę inotersenu: różnica w średniej zmianie od wartości początkowej do 66. tygodnia pomiędzy obiema grupami (inotersen minus placebo) obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -19,7 punktu (95% CI: od -26,4 do -13,0; $p < 0,001$) dla mNIS+7 i -11,7 punktów (95% CI: od -18,3 do -5,1; $p < 0,001$) dla wyniku Norfolk QOL-DN. Poprawa ta była niezależna od stadium choroby, rodzaju mutacji lub obecności kardiomiopatii. W grupie otrzymującej inotersen odnotowano pięć zgonów, a w grupie placebo żadnego. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej inotersen były kłębuszkowe zapalenie nerek (u 3 pacjentów [3%]) i małopłytkowość (u 3 pacjentów [3%]), przy czym jeden zgon był związany z jednym z przypadków małopłytkowości 4. stopnia. Następnie wszyscy pacjenci zostali objęci wzmocnionym monitorowaniem. 6. Leki w trakcie badań klinicznych i przedklinicznych: a) acoramidis (wcześniej znany jako AG10) – wysoce selektywny, biodostępny po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowy stabilizator TTR, zapobiegający dysocjacji, nieprawidłowemu fałdowaniu i agregacji tetrameru; b) tolkapon – stabilizator kinetyczny TTR; lek zatwierdzony do leczenia choroby Parkinsona, który wykazuje bardzo dobre działanie stabilizujące i posiada zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, dając nadzieję na leczenie objawów amyloidozy ATTRv związanych z gromadzeniem złogów w oponach mózgowo-rdzeniowych; c) CRISPR/Cas9 - technologia umożliwiająca eliminację genu TTR u pacjentów z amyloidozą ATTR już po jednym podaniu; d) przeciwciała skierowane przeciwko amyloidowi - celem stosowania przeciwciał jest aby rozerwanie i usunięcie tkankowych złogów amyloidu ATTR; do chwili obecnej opracowano potencjalne terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (mAb) skierowane przeciwko dwóm epitopom, zawierającym reszty 89-97 (BF) i 115-124 (BH).
AT-TReuNET 2016	I Przeszczepienie wątroby Od 1990 r. ortotopowy przeszczep wątroby był standardem leczenia pacjentów z TTR-FAP. Analiza danych dotyczących przeżycia 2044 pacjentów po przeszczepieniu wątroby uwzględnionych w rejestrze Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry wykazała, że wskaźnik przeżycia 20-letniego wynosił 55,3%. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że mBMI, wiek początku choroby (<50 lat), czas trwania choroby przed przeszczepieniem i typ mutacji TTR (Val30Met vs inne) stanowią niezależne i istotne czynniki wpływające na przeżycie pacjentów,

tj. lepsze rokowanie obserwuje się u pacjentów z mutacją Val30Met o wczesnym początku i krótkim czasie trwania choroby. Ponadto w dużym badaniu kohortowym obejmującym 215 pacjentów, których obserwowano przez okres 18 lat, zidentyfikowano pięć negatywnych czynników predykcyjnych dla przeżycia po przeszczepieniu wątroby: stopień niepełnosprawności polineuropatii nie mniejszy niż III, niedociśnienie ortostatyczne, klasa NYHA (ang. *New York Heart Association*) większa niż I, czas QRS co najmniej 120 ms i pogrubienie przegrody międzykomorowej.

Dla wielu pacjentów przeszczepienie wątroby nie jest łatwo dostępne. Członkowie ATTReUNET zgłosili, że średni czas oczekiwania wynosi do 1 roku we Francji, Hiszpanii, Włoszech i Szwecji, a do 2-3 lat w przypadku pacjentów w Niemczech, Holandii, Portugalii i na Cyprze (przeszczep wątroby nie jest wykonywany w Turcji).

Transplantacja wątroby usuwa główne źródło zmutowanego TTR, jednak mimo to nie zapobiega postępowi choroby serca, ponieważ TTR typu dzikiego może w dalszym ciągu tworzyć złożony amyloidu w sercu, w związku z czym uzasadnione jest ciągłe monitorowanie układu sercowego, ponieważ u niektórych pacjentów po operacji może rozwinąć się blok przedsionkowo-komorowy lub kardiomiopatia naciekowa. U wybranych pacjentów z mutacjami innymi niż Val30Met i kardiomiopatią można zalecić łączny przeszczep serca i wątroby. Ponadto, zmiany w oku i ośrodkowym układzie nerwowym często postępują i/lub pojawiają się po przeszczepieniu wątroby w wyniku lokalnej syntezy zmutowanego TTR w nabłonku siatkówki i śplocie naczyniowym.

II Tafamidis

Tafamidis to lek, który spowalnia postęp amyloidogenezy TTR poprzez stabilizację zmutowanego tetrameru TTR, zapobiegając w ten sposób jego dysocjacji na monomery oraz amyloidogenne i toksyczne produkty pośrednie. Tafamidis jest obecnie wskazany w Europie w leczeniu amyloidozy TTR u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią w I stopniu zaawansowania w celu opóźnienia postępu obwodowych zaburzeń neurologicznych.

W 18-miesięcznym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu pacjentów z Val30Met TTR-FAP o wczesnym początku, tafamidis wiązał się z o 52% mniejszym pogorszeniem stanu neurologicznego ($p=0,027$), zachowaniem funkcji nerwów i stabilizacją TTR w porównaniu z placebo. Różnica wyników NIS-LL nie była istotna statystycznie (45,3% w grupie tafamidisu w porównaniu z 29,5% w grupie placebo; $p=0,068$). Analogiczną sytuację zaobserwowano w przypadku pomiaru jakości życia. Trwające 12 miesięcy, otwarte badanie przedłużone wykazało, że zmniejszony odsetek pogorszenia stanu neurologicznego związanego ze stosowaniem tafamidisu utrzymywał się przez 30 miesięcy, przy czym wcześniejsze rozpoczęcie leczenia tafamidem wiązało się z lepszymi wynikami leczenia ($p=0,0435$).

W otwartym badaniu z udziałem pacjentów z Val30Met TTR-FAP o późnym początku i zaawansowanym stadium (wynik w skali NIS-LL >10, średni wiek 56,4 lat) wykazano, że pomimo 12 miesięcy leczenia tafamidem, u pacjentów wystąpiła progresja choroby pod kątem wyników NIS-LL i stopnia niepełnosprawności. Pogorszenie neuropatii nastąpiło u 20% pacjentów, a u 22% wystąpiło niedociśnienie ortostatyczne.

Tafamidis jest skuteczny nie tylko u pacjentów wykazujących mutację Val30Met. Udowodniono również skuteczność w zakresie stabilizacji TTR u pacjentów z mutacjami innymi niż Val30Met przez okres 12 miesięcy. Chociaż wykazano, że tafamidis jest bezpieczny w stosowaniu u pacjentów z TTR-FAP, należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (np. biegunka, nietrzymanie stolca).

III Diflunisal

Diflunisal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), który podobnie jak tafamidis spowalnia tempo amyloidogenezy, zapobiegając dysocjacji i nieprawidłowemu fałdowaniu zmutowanego tetrameru TTR. Zgłaszano przypadki stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi u pacjentów w I i II stadium choroby, chociaż diflunisal nie jest obecnie zarejestrowany do leczenia TTR-FAP.

Dowody na skuteczność kliniczną diflunisalu w leczeniu TTR-FAP pochodzą z kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego, 24-miesięcznego badania z udziałem 130 pacjentów z klinicznie potwierdzoną neuropatią obwodową lub autonomiczną. Pogorszenie wyników w skali NIS było znacznie bardziej wyraźne u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentami przyjmującymi diflunisal ($p=0,001$). Pomiary jakości życia również wykazały znaczącą poprawę wśród pacjentów leczonych diflunisalem ($p=0,001$). Należy zauważyć, że o 50% więcej pacjentów otrzymujących placebo wycofało się z badania w powodu postępu choroby, zaawansowanego stadium choroby i różnych mutacji.

W retrospektywnej analizie stosowania diflunisalu u pacjentów z TTR-FAP, 57% uczestników przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Wnioski na temat bezpieczeństwa diflunisalu w TTR-FAP będą zależały od wyników dalszych badań nad działaniami niepożądanymi ze strony układu krążenia i nerek związanymi ze stosowaniem NLPZ.

IV Leczenie objawowe

Leczenie objawów związanych z neuropatią czuciowo-ruchową i dysfunkcjami układu autonomicznego należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu i dostosować je do indywidualnych potrzeb pacjenta. Leczenie objawowe może obejmować leki przeciwbólowe, leki przeciwbiegunkowe, leczenie objawowego niedociśnienia ortostatycznego, diuretyki u pacjentów z niewydolnością serca, profilaktyczne wszczepienie rozrusznika w przypadku ciężkich zaburzeń przewodzenia w sercu lub wtrektomię/trabekulektomię w leczeniu odpowiednio amyloidozy ocznej lub jaskry.

V Nowe terapie:

- a) małe interferujące RNA,
- b) oligonukleotydy antysensowne,
- c) doksyklina/TUDCA,
- d) immunoterapia.

	<pre> graph TD A[Objawowa TTR-FAP] --> B[Pacjenci <50 r.ż. bez przeciwwskazań do przeprowadzenia transplantacji wątroby^a] A --> C[Pacjenci >50 r.ż. lub z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia transplantacji wątroby^a] B --> D[Stadium I^b] B --> E[Stadium II^c] B --> F[Ciężka nefropatia] B --> G[Ciężka kardiomiopatia] D --> H[Tafamidis] H --> I[W przypadku progresji choroby] I --> J[Transplantacja wątroby] E --> K[Protokół badania klinicznego/diflunisal^d] F --> L[Połączone przeszczepienie nerki i wątroby] G --> M[Połączone przeszczepienie serca i wątroby] C --> N[Stadium I^b] C --> O[Stadium II^c] N --> P[Tafamidis] O --> K </pre> ^a Przeciwwskazania obejmują: aktywny i niekontrolowany nowotwór; wiek >50 lat dla mężczyzn i >70 lat dla kobiet, z wyjątkiem Włoch (wiek >65 lat); mBMI poniżej 800 kg/m² g/l; niektóre mutacje TTR inne niż Val30Met; niewydolność serca. ^b Stadium I: możliwe chodzenie bez pomocy. ^c Stadium II: konieczna pomoc przy chodzeniu. ^d Protokół badania klinicznego dla oligonukleotydów antysensownych, siRNA, kombinacji doksycykliny i kwasu tauroursodeoksycholeowego; diflunisal off-label.
OJRD 2013	I Transplantacja wątroby Ortotopowe przeszczepienie wątroby usuwa około 95% produkcji zmutowanego wariantu TTR i może spowolnić lub zatrzymać postęp choroby. W większości krajów transplantacja wątroby jest wykonywana przy użyciu narządów od zmarłych dawców, ale w Japonii częściej wykorzystuje się tkankę wątroby od żywych dawców. Przeszczepienia wątroby w leczeniu TTR-FAP są zgłaszane przez ośrodki uczestniczące w projekcie tworzenia rejestru Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). Funkcja nerwów rzadko ulega poprawie po udanym przeszczepieniu wątroby; może jednak wystąpić zmniejszenie zaburzeń autonomicznych. Powszechnie uważa się, że najlepsze wyniki osiągane są, gdy transplantacja jest wykonywana u młodych pacjentów, u których choroba nie jest zaawansowana. Warto zauważyć, że niektórzy pacjenci nie odczuwają poprawy jakości życia (QOL), mimo że progresja ich choroby została zatrzymana, a przeżywalność poprawiona. Aby pacjent kwalifikował się do przeszczepienia wątroby, konieczne jest udowodnienie występowania TTR-FAP za pomocą testów genetycznych, uprzednie przeprowadzenie biopsji złogów amyloidu oraz występowanie objawów wczesnego stadium TTR-FAP. Transplantacja wątroby w późniejszych stadiach choroby (np. PND w stadium II lub III) może wiązać się z wystąpieniem postępującej kardiomiopatii amyloidowej lub neuropatii, co skłania wielu ekspertów do zalecania przeszczepu wątroby wyłącznie u pacjentów z wczesnym stadium choroby.

Długoterminowe obserwacje pacjentów po przeszczepieniu wyraźnie wykazały histopatologiczną regresję złogów amyloidu z ogólnym wskaźnikiem 5-letniego przeżycia wynoszącym >77%. Dane z FAPWTR wskazują, że wskaźnik przeżycia 10-letniego wynosi 74% dla pacjentów z mutacją Val30Met, w porównaniu z 44% dla pacjentów bez mutacji Val30Met. Ponadto niektórzy pacjenci nadal wykazują progresję choroby po transplantacji wątroby. Coraz więcej dowodów wskazuje, że u pacjentów z TTR-FAP ze znacznym naciekiem amyloidu w sercu lub nerwach może wystąpić progresja choroby po operacji z powodu odkładania się dzikiego typu TTR na istniejącym amyloidzie zmutowanego TTR. Pacjenci po przeszczepieniu muszą przyjmować leki immunosupresyjne do końca życia. Na rokowanie po transplantacji wątroby wpływa wiele czynników, w tym właściwości poszczególnych wariantów TTR, stan odżywienia, wiek oraz nasilenie neuropatii i zajęcie serca.

Połączony przeszczep serca i wątroby

Zaburzenia kardiologiczne stanowią główne zdarzenia niepożądane u pacjentów poddawanych ortotopowemu przeszczepowi wątroby z powodu TTR-FAP. Powikłania sercowo-naczyniowe odpowiadają za około 39% zgonów po przeszczepieniu wątroby, z czego prawie połowa występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Co więcej, choroba serca może postępować nawet po udanej transplantacji wątroby, zwłaszcza u pacjentów z mutacjami innymi niż Val30Met, z powodu odkładania się włókien TTR typu dzikiego na istniejących częściej złogach amyloidowych. U niektórych pacjentów może to stanowić uzasadnienie dla przeprowadzenia procedury połączonego przeszczepienia serca i wątroby. Głównym wskazaniem do tej procedury jest ciężka niewydolność serca spowodowana kardiomiopatią u pacjenta bez zaawansowanych zmian neurologicznych. Jest to także opcja terapeutyczna dla pacjentów dotkniętych mutacjami innymi niż Val30Met, którzy są kandydatami do transplantacji wątroby i u których na podstawie badania echokardiograficznego rozpoznano kardiomiopatię, nawet przy braku poważnych objawów sercowo-naczyniowych.

II Farmakoterapia

1. Tafamidis

Tafamidis jest lekiem modyfikującym przebieg choroby, który stabilizuje TTR. Ogranicza on dysocjację natywnego tetrameru TTR na monomery, co jest krytycznym etapem tworzenia fibryli, hamując tym samym tworzenie się włókien amyloidowych. Kluczowe badanie fazy 2/3 wykazało, że tafamidis był dobrze tolerowany, i chociaż pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności (odpowiedź na leczenie w 18. miesiącu, mierzone za pomocą NIS-LL i Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) nie zostały osiągnięte, całość wyników sugerowała, że tafamidis może spowolnić progresję u pacjentów z chorobą w stadium I. Chociaż badanie obejmowało tylko pacjentów w wieku od 18 do 75 lat, nie ma ograniczeń wiekowych dla rozpoczęcia leczenia tafamidisem.

Dane wskazują, że tafamidis jest dobrze tolerowany u pacjentów z chorobą w stadium I, jednak mogą wystąpić działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego oraz zakażenia dróg moczowych i pochwy. Tafamidis ma oznaczenie leku sierociego dla TTR-FAP w Stanach Zjednoczonych i Europie. W 2011 r. Europejska Agencja Leków zatwierdziła tafamidis do stosowania w Europie

	u pacjentów na wczesnym etapie TTR-FAP (etap I) z mutacją Val30Met i mutacjami innymi niż Val30Met. FDA zażądała dodatkowych danych klinicznych w drugim badaniu klinicznym przed rozważeniem zatwierdzenia w Stanach Zjednoczonych. Nie ma danych dotyczących leczenia pacjentów w stadium II lub III TTR-FAP lub tych, którzy cierpią na rodzinną kardiomiopatię amyloidową. Tacy pacjenci powinni otrzymywać tafamidis w ramach protokołu badania klinicznego. 2. Diflunisal Diflunisal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który stabilizuje tetramery TTR in vitro, zapobiegając uwalnianiu monomerów TTR i tworzeniu przez nie włókien amyloidowych. Badanie fazy 1 wykazało, że niskie dawki diflunisalu stabilizowały tetramery TTR bez toksyczności. U pacjentów leczonych diflunisalem występuje niskie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzeń czynności nerek lub retencji płynów, dlatego selekcja pacjentów i nadzór nad zdarzeniami niepożądanymi są ważnymi elementami leczenia. 3. ALN-TTR01 i ALN-TTR02 (patisyran) ALN-TTR01 i ALN-TTR02 są lekami opartymi na interferującym RNA zaprojektowanymi w celu tłumienia ekspresji białka TTR i zapobiegania powstawaniu amyloidu. ALN-TTR01 wykorzystuje nanocząsteczkę lipidową pierwszej generacji. Badania ALN-TTR01 u myszy transgeniczných z TTR-FAP wykazały zarówno zapobieganie powstawaniu złogów TTR, jak i ich regresję w tkankach obwodowych. Pojedyncza dawka leku skutkuje szybkim, zależnym od dawki i trwałym obniżeniem poziomu TTR w surowicy u pacjentów z Val30Met TTR-FAP. 4. ISIS-TTRRx ISIS-TTRRx to terapia z wykorzystaniem ASO, która hamuje ekspresję mRNA TTR. Badanie fazy 1 wykazało zależną od dawki redukcję TTR u zdrowych pacjentów bez istotnych zdarzeń niepożądanych. 5. Doksycyklina/TUDCA Połączone stosowanie doksycykliny – antybiotyku, który zakłóca tworzenie się włókien amyloidu TTR – oraz TUDCA – leku stosowanego u pacjentów z zaburzeniami wątroby, który może zmniejszać nefibrylarne odkładanie się TTR, wykazało synergistyczny wpływ na obniżenie złogów TTR w mysich modelach TTR-FAP. III Postępowanie w zależności od stadium choroby 1. Stadium I • Pacjenci powinni być leczeni objawowo, a ich stan powinien być ustabilizowany. • Wszyscy pacjenci z chorobą w stadium I, niezależnie od mutacji lub wieku, powinni zostać umieszczeni na liście oczekiwania na transplantację wątroby. Młodszy pacjenci z łagodnymi objawami są najlepszymi kandydatami do przeszczepienia.
--	--

	• Jednocześnie pacjenci powinni być leczeni wszelkimi zatwierdzonymi lekami, gdy staną się one dostępne i gdy stan pacjenta spełnia wskazania do stosowania leków. Leki takie jak tafamidis i diflunisal, mogą wydłużać czas od początku choroby do jej progresji. • Aby zakwalifikować się do leczenia, pacjenci z objawami powinni mieć potwierdzoną diagnozę TTR-FAP. Dokumentacja genetyczna, jak również pozytywny wynik biopsji amyloidu będzie wystarczającym potwierdzeniem diagnozy. U pacjentów żyjących na obszarach wysoce endemicznych pod kątem mutacji TTR, u których występują typowe objawy choroby, pozytywny wynik biopsji może nie być wymagany, aby rozważyć leczenie (ze względu na różne miejsca gromadzenia amyloidu, nie u wszystkich pacjentów wynik biopsji będzie dodatni). Jednakże, jeśli biopsja nie wykazała obecności amyloidu, inne rozpoznania takie jak ból z powodu obwodowej neuropatii cukrzycowej, muszą być wykluczone. • Pacjenci z dowodami progresji choroby, u których zastosowano farmakoterapię, powinni zastosować inne opcje leczenia, takie jak przeszczepienie wątroby. • Oceny kontrolne powinny być przeprowadzane średnio co 6 miesięcy przez doświadczonego lekarza w celu wykrycia progresji choroby. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, u których wykryto zajęcie serca. Zestaw narzędzi służących do monitorowania pacjentów powinien być co najmniej zgodny ze wskazaniami THAOS (pełna ocena sensoryczna i motoryczna oraz echokardiografia) i obejmować NIS-LL, mBMI i elektroneuromię. 2. Stadium II Dane sugerujące stosowanie farmakoterapii modyfikującej przebieg choroby u pacjentów z chorobą w stadium II nie są dostępne w chwili obecnej (stan na 2013 rok). Zatwierdzenie tafamidisu do obrotu w Europie jest ograniczone do pacjentów z chorobą w stadium I. Pacjenci we wczesnym stadium II mogą być również brani pod uwagę do przeszczepienia wątroby. 3. Stadium III Chociaż teoretycznie leczenie farmakologiczne pacjentów z chorobą w stadium III może wydłużyć ich życie lub poprawić QOL, nie ma dostępnych danych, które by to potwierdzały. Tacy pacjenci powinni otrzymywać farmakoterapię tylko w ramach badań klinicznych.
NORD 2010	• Istotną rolę pełni leczenie wspomagające – leczenie zastoinowej niewydolności serca, zwracanie uwagi na odżywianie, leczenie neuropatii autonomicznej itp. Ze względu na złożoność choroby zaleca się leczenie w ośrodku z doświadczeniem w terapii amyloidozy lub przynajmniej poddanie pacjenta wstępnej ocenie w takim ośrodku. • Dziedziczną amyloidozę TTR leczy się, jeśli to możliwe, poprzez usunięcie źródła nieprawidłowego TTR. Ponieważ głównym źródłem TTR jest wątroba, przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru u wybranych pacjentów, których choroba nie jest zbyt zaawansowana. W amyloidozie typu dzikiego

	stosuje się terapię wspomagającą. Trwają badania nad terapiami farmakologicznymi (diflunisal, tafamidis) mającymi na celu stabilizację cząsteczki transtyretyny, a tym samym zapobieganie tworzeniu się amyloidu.
--	--

9 Aneks 5. Program lekowy

LECZENIE DZIEDZICZNEJ AMYLOIDOZY TRANSTYRETYNOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z POLINEUROPATIĄ W I LUB II STADIUM ZAAWANSOWANIA (ICD-10 E85.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji i monitorowania skuteczności leczenia świadczeniobiorców w okresie pozostawania w programie, dokonuje Zespół Koordynujący ds. leczenia dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRv), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół Koordynujący ocenia: - spełnienie kryteriów kwalifikacji - wskazania do zmiany leczenia na preparat Amvuttra u pacjentów stosujących dotychczas inne leczenie ATTRv (wskazanie do przełączenia pacjenta na leczenie preparatem Amvuttra stanowi istotna progresja polineuropatii lub poważne działania niepożądane dotychczasowego leczenia prowadzące do konieczności zaprzestania terapii)	1. Dawkowanie leku w programie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1. Badania przy kwalifikacji: 1) Biopsja tkankowa potwierdzająca obecność amyloidu- opcjonalnie 2) Potwierdzenie rozpoznania polineuropatii i ocena stopnia jej zaawansowania poprzez następujące badania: a) Badanie neurologiczne z oceną siły mięśniowej (np. w skali MRC lub Lovetta), odruchów ścięgniastych, czucia dotyku, bólu, temperatury, ułożenia i wibracji. Ocena może być wykonana za pomocą skali neuropatii obejmującej te modalności (np. skala NIS - Neuropathy Impairment Score) b) badanie przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo. c) ocena czynności układu autonomicznego

-wskazania do leczenia preparatem Amvuttra w przypadku współwystępowania innych potencjalnych przyczyn polineuropatii (np. polineuropatia cukrzycowa). 1. Kryteria kwalifikacji: 1.1. Wiek powyżej 18 lat; 1.2. Rozpoznana dziedziczna postać ATTR potwierdzona wynikiem badania genetycznego, połączona z neuropatią I lub II stopnia wg klasyfikacji Cautinho (stopień I - pacjent z objawami polineuropatii chodzący samodzielnie; stopień II - pacjent z chodzący z jedno lub obustronnym podparciem - laska, kula lub balkonik) 2. Przeciwwskazania do kwalifikacji do programu: 2.1. Występowanie innych niż ATTRv postaci amyloidozy; 2.2. Zaawansowana kardiomiopatia (NYHA 3 lub 4) bez możliwości przeszczepienia serca. 2.3. Inna zaawansowana choroba lub uszkodzenie narządu skutkujące złym rokowaniem. 2.4. Brak stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży przez kobiety w wieku rozrodczym, ciąża bądź karmienie piersią; 2.5. Stan po przeszczepieniu wątroby;		nego z wykorzystaniem kwestionariusza np. CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test) lub COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Scale- 31). Należy wykorzystywać ten sam kwestionariusz w kolejnych ocenach. d) Ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą wybranego kwestionariusza. Należy wykorzystywać ten sam kwestionariusz w kolejnych ocenach. e) 10-metrowy test marszowy lub test 6-minutowego chodu - w zależności od stopnia zaawansowania choroby 3) Konsultacja kardiologiczna wykonana w ciągu miesiąca przed kwalifikacją oceniająca obecność kardiomiopatii w przebiegu ATTRv oraz stopień jej zaawansowania. Konsultacja kardiologiczna może odbyć się w innym ośrodku, niż ośrodek realizujący program lekowy; 4) Badania laboratoryjne krwi/ surowicy: morfologia krwi z rozmazem; układ krzepnięcia: APTT, INR; transaminazy, bilirubina, mocznik, kreatynina, eGFR, glukoza, białko całkowite, albumina. 5) Badanie moczu: ogólne, ocena albuminurii i proteinurii. 6) Konsultacja nefrologiczna - opcjonalnie; 7) Pomiar wskaźnika mBMI (modified body mass index), tj. BMI (kg/m²) x stężenie albuminy w surowicy (g/L) 8) Stężenie witaminy A w surowicy krwi (ba-
---	--	--

3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. 4. Kryteria wyłączenia: 4.1. Poważne działania niepożądane terapii 4.2. Znaczna progresja choroby pomimo leczenia 4.3. Przeszczepienie wątroby wykonane z powodu ATTRv; 4.4. Inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, wskazujące na konieczność zmiany lub zakończenia terapii 4.5. Ciąża lub karmienie piersią.		danie wykonane w ciągu ostatnich 3 miesięcy) 9) Konsultacja okulistyczna ukierunkowana na zmiany związane z ATTRv i powikłaniami okulistycznymi niedoboru witaminy A. 10) Inne badania dodatkowe w celu diagnostyki różnicowej współistnienia innych przyczyn polineuropatii - do decyzji lekarza prowadzącego. 11) Monitorowanie leczenia: <u>Raz na sześć miesięcy:</u> 12) Ocena stopnia zaawansowania polineuropatii poprzez następujące oceny: a) Badanie neurologiczne z oceną siły mięśniowej (np. w skali MRC lub Lovetta), odruchów ścięgniastych, czucia dotyku, bólu i temperatury, ułożenia i wibracji. b) Ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza np. CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test) lub COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Scale- 31). Należy wykorzystywać ten sam kwestionariusz w kolejnych ocenach. c) Ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą wybranego kwestionariusza. Należy wykorzystywać ten sam kwestionariusz w kolejnych ocenach.
---	--	---

		d) 10-metrowy test marszowy lub test 6-minutowego chodu - w zależności od stopnia zaawansowania choroby 13) Konsultacja kardiologiczna wykonana w ciągu miesiąca przed wizytą kontrolną oceniająca obecność kardiomiopatii w przebiegu ATTRv oraz stopień jej zaawansowania. Konsultacja kardiologiczna może odbyć się w innym ośrodku, niż ośrodek realizujący program lekowy; 14) Badania laboratoryjne krwi/ surowicy: morfologia krwi z rozmazem; układ krzepnięcia: APTT, INR; transaminazy, bilirubina, mocznik, kreatynina, eGFR, glukoza, białko całkowite, albumina 15) Badanie moczu: ogólne, ocena albuminurii i proteinurii. 16) Konsultacja nefrologiczna - opcjonalnie; 17) Pomiar wskaźnika mBMI (modified body mass index), tj BMI (kg/m²) x stężenie albuminy w surowicy (g/L) 18) Konsultacja okulistyczna ukierunkowana na zmiany związane z ATTRv i powikłaniami okulistycznymi niedoboru witaminy A. <u>Raz na rok:</u> 19) badanie przewodnictwa nerwowego (NCS) nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo. 20) Kwalifikacja Zespołu Koordynującego do
--	--	--

		kontynuacji leczenia 21) Stężenie witaminy A (badanie wykonane w ciągu ostatniego miesiąca przed wizytą kontrolną, może być wykonane podczas wizyty kontrolnej) 3. Monitorowanie programu: 22) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 23) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 24) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.⁴
--	--	---

Spis rysunków

Rys. 1. Korelacja genotyp-fenotyp w ATTRh [Maurer 2019]	13
---	----

Spis tabel

Tab. 1. Testy genetyczne wykorzystywane w diagnostyce ATTRh [OJRD 2013].	12
Tab. 2. Porównanie obrazu klinicznego wczesnej i późnej postaci ATTRh Val30Met [dopisać źródło]	14
Tab. 3. Stopień zaawansowania polineuropatii w ATTRh [Adams 2021]	15
Tab. 4. Powikłania ATTR-PN [Namiranian 2022, ABN 2023]	16
Tab. 5. Zapadalność na ATTR-PN w Portugalii w latach 2010-2016 [Inês 2018].	19
Tab. 6. Oszacowana chorobowość na ATTR-PN w Portugalii w 2016 roku [Inês 2018].	20
Tab. 7. Chorobowość na 1 000 000 osób* w prefekturach Japonii o największej liczbie zachorowań na ATTR-PN [Kato-Motozaki 2008]	21
Tab. 8. Porównanie danych demograficznych i parametrów klinicznych pacjentów z ATTR-PN Val30Met [Kato-Motozaki 2008].	22
Tab. 9. Demografia i parametry kliniczne na podstawie Russo 2020	24
Tab. 10. Minimalne monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji TTR zalecane przez ATTReuNET [Obici 2016]	33
Tab. 11. Liczebność populacji docelowej w PL.	36
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	37
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	38
Tab. 14. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra [ChPL Amvuttra].	40
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.	41
Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.	41
Tab. 17. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® – wariant bez RSS.	43
Tab. 18. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® – wariant z RSS.	43
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Amvuttra® we wnioskowanym wskazaniu.	46
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	57
Tab. 21. Włókienkowe białka amyloidowe i ich prekursory [Buxbaum 2022, Puła 2018].	58
Tab. 22. Szacunkowa chorobowość w poszczególnych krajach uwzględnionych w analizie Schmidt 2018 [Schmidt 2018].	62
Tab. 23. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy [Dispenzieri 2022]	64
Tab. 24. Rozkład fenotypów względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy [Dispenzieri 2022]	65
Tab. 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa przebiegająca z polineuropatią	68

Bibliografia

- ABN 2023** Pinto MV, França MC Jr, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG, Gondim FAA, Marrone CD, Martinez ARM, Moreira CL, Nascimento OJM, Covaleski APP, Oliveira ASB, Pupe CCB, Rodrigues MMJ, Rotta FT, Scola RH, Marques W Jr, Waddington-Cruz M. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Mar;81(3):308-321
- ACC 2023** Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sanchirawala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21;81(11):1076-1126.
- Adams 2013** Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 Mar;6(2):129-39.
- Adams 2018** Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21.
- Adams 2021** Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021 Jun;268(6):2109-2122.
- Aotmit 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>. Data ostatniego dostępu: 02.10.2023 r.
- ATTReUNET 2016** Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReUNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26.
- Benson 2018** Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Planté-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH 3rd, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceição I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwok TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):22-31.
- Berk 2013** Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 25;310(24):2658-67.

- Buxbaum 2022** Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022 Dec;29(4):213-219.
- Çakar 2019** Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Familial Amyloid Polyneuropathy. *Noro Psikiyatr Ars*. 2019 May 6;56(2):150-156.
- ChPL Amvuttra** Europejska Agencja Leków. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amvuttra>. Data ostatniego dostępu: 27.09.2023 r.
- CNSF 2022** Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, Breiner A, Dhawan P, Fiander A, Fine NM, Hahn C, Katzberg HD, Khayambashi S, Massie R, Matte G, Putko B, Siddiqi Z, Delgado D, Bril V. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Can J Neurol Sci*. 2022 Jan;49(1):7-18.
- Coelho 2012** Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012 Aug 21;79(8):785-92.
- Czyżewska 2020** Czyżewska E. Amyloidozy - patogeneza, klasyfikacja, diagnostyka. *Diagn Lab*. 2020; 56(4): 163-174;
- Dispenzieri 2022** Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, Rapezzi C, Planté-Bordeneuve V, Gonzalez-Moreno J, Maurer MS, Grogan M, Chapman D, Amass L; THAOS investigators. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jun 18;17(1):236.
- Gillmore 2006** Gillmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 May;2(5):263-70.
- Gorram 2021** Gorram F, Olsson M, Alarcon F, Nuel G, Anan I, Planté-Bordeneuve V. New data on the genetic profile and penetrance of hereditary Val30Met transthyretin amyloidosis in Sweden. *Amyloid*. 2021 Jun;28(2):84-90.
- GTR** NIH Genetic Testing Registry. Dostęp online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/508776/>. Data ostatniego dostępu: 10.01.2024 r.
- Inês 2018** Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):177-182.
- Inês 2020** Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, de Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Mar 6;15(1):67.
- Ioannou 2023** Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs*. 2023; 37:127-142.
- ISA 2022** Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, Conceição I, Ericzon BG, Obici L, Rapezzi C, Sekijima Y, Ueda M, Palladini G, Merlini G. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*. 2022 Sep;29(3):143-155.
- Kato-Motozaki 2008** Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, Sakajiri K, Yamada M. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15;270(1-2):133-40.
- Kristen 2019** Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, Gorevic P, Kyriakides T, Obici L. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2019 Feb;9(1):5-23.

- Lipowska 2020** Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, Gilbertson J, Hawkins PN, Lasek-Bal A, Szewczuk J, Grzybowski J, Gawor M, Stępień-Wojno M, Franaszczyk M, Brydak-Godowska J, Śmierciak R, Ptasieńska-Perkowska A, Chandoga J, Petrovic R, Kostera-Pruszczyk A. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland - genetic and clinical presentation. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(6):552-560.
- Luigetti 2020** Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 Feb 21;16:109-123.
- Maurer 2019** Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis
- Müller 2020** Müller ML, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy? *Eur J Heart Fail.* 2020 Jan;22(1):39-53.
- Namiranian 2022** Namiranian D, Geisler S. Neuromuscular Complications of Systemic Amyloidosis. *Am J Med.* 2022 Apr;135 Suppl 1:S13-S19.
- NORD 2010** NORD Guides for Physicians #8, Physician's Guide to Amyloidosis, 2010. Dostęp online: <https://www.rareconnect.org/uploads/documents/physician-s-guide-to-amyloidosis.pdf>. Data ostatniego dostępu: 23.10.2023 r.
- Obici 2016** Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T; European Network for TTR-FAP (ATTReNET). Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol.* 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S27-35.
- Obwieszczenie MZ 2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- OJRD 2013** Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 20;8:31.
- Orphanet** Dostęp online: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Clinical-Labs_Search. Data ostatniego dostępu: 10.01.2024 r.
- Parman 2016** Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReNET). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol.* 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S3-S13.
- Poli 2023** Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, Padovani A, Filosto M. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol.* 2023 Oct 5;14:1242815.
- PTK 2023** Grzybowski J, Podolec P, Holcman K, Gawor-Prokopczyk M, Jankowska E, Kostkiewicz M, Dąbrowska-Kugacka A, Lipowska M, Mazurkiewicz Ł, Rajtar-Salwa R, Rubiś P, Straburzyńska-Migaj E, Szczygieł J, Mitkowski P. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol.* 2023;81(11):1167-1185.
- Puła 2018** Puła B, Dębek S, Jamroziak K. Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz. *Hematologia.* 2018 9; 167-172.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz

o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

- Russo 2020** Russo M, Obici L, Bartolomei I, Cappelli F, Luigetti M, Fenu S, Cavallaro T, Chiappini MG, Gemelli C, Pradotto LG, Manganelli F, Leonardi L, My F, Sampaolo S, Briani C, Gentile L, Stancanelli C, Di Buduo E, Pacciolla P, Salvi F, Casagrande S, Bisogni G, Calabrese D, Vanoli F, Di Iorio G, Antonini G, Santoro L, Mauro A, Grandis M, Di Girolamo M, Fabrizi GM, Pareyson D, Sabatelli M, Perfetto F, Rapezzi C, Merlini G, Mazzeo A, Vita G. ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data, Amyloid. 2020; 27:4; 259-265.
- Schmidt 2018** Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2018 May;57(5):829-837.
- Sekijima 2015** Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Sep;86(9):1036-43.
- Stewart 2018** Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, Lenderking WR. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. Neurol Ther. 2018 Dec;7(2):349-364.
- Szczeklik 2023** Dostęp online: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.24>. Data ostatniego dostępu: 02.10.2023 r.]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wechalekar 2016** Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2641-2654.
- WHF 2023** Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, Conceição I, Damy T, Dorbala S, Fidalgo JC, Garcia-Pavia P, Ge J, Gillmore JD, Grzybowski J, Obici L, Piñero D, Rapezzi C, Ueda M, Pinto FJ. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). Glob Heart. 2023 Oct 26;18(1):59.