



Wniosek o objęcie refundacją leku
Beyontra (akoramidis)
we wskazaniu
leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią
w przebiegu amyloidozy transtyretynowej,
w ramach programu lekowego B.162
„Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”
Analiza weryfikacyjna

OTAP.423.2.4.2025

Data ukończenia: 17.02.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer sp. z o.o., Pfizer Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer sp. z o.o., Pfizer Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

6-MWT	test 6-minutowego marszu
ACC	American College of Cardiology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AG10	akoramidis (technologia wnioskowana)
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATTRwt	amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego
ATTRv	amyloidoza transtyretynowa typu dziedzicznego
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CA	amyloidoza serca (cardiac amyloidosis)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIMP	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios
CM	kardiomiopatia (cardiomyopathy)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	górną granicę normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ITT	populacja zgodna z intencją leczenia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSMD	różnica średnich najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
mRNA	informacyjny RNA (messenger RNA)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAC	National Amyloidosis Centre
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
NT-proBNP	N-końcowy fragment peptydu natiuretycznego typu B
NYHA	New York Heart Association
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

OR	iloraz szans (odds ratio)
RNAi	interferujące RNA (kwas rybonukleinowy)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SGLT2	kotransporter sodowo-glukozowy 2
siRNA	krótkie interferujące RNA (short interfering RNA)
SPC	Sociedade Portuguesa de Cardiologia
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TTR	transtyretyna
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHF	World Heart Federation
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WR	współczynnik wygranych (win ratio)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności akoramidis vs tafamidis	28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa akoramidis vs tafamidis	30
5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.1.3. Wyniki analizy podstawowej	36
5.1.4. Wyniki analizy progowej	36
5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości	36
5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej	38
5.2.2. Obliczenia własne Agencji	38
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	40
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	41
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	43
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	43
7. Uwagi do zapisu programu lekowego	45

8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	52
10.	Źródła	53
11.	Załączniki.....	57

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma 21.11.2025
z Ministerstwa Zdrowia przekazującego PLR.4500.2318.2025.10.DGO
kopię wniosku wraz z analizami

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Beyontra (akoramidis), tabletki powlekane, 356 mg, 120 sztuk, GTIN 04057598029926;
 - Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej w I-II klasie NYHA w ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- nowa
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51368 Leverkusen
Niemcy

Wnioskodawca:

Bayer sp. z o.o.
al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Beyontra (akoramidis), we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej, w ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Beyontra (akoramidis) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme), jakim jest [REDACTED].

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa prawidłowe. W opinii analityków Agencji istnieją argumenty za utworzeniem wspólnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku oraz leku Vyndaqel (tafamidis), z uwagi na podobieństwa w mechanizmie działania obydwu substancji, na co zwraca uwagę prof. Waldemar Banasiak, KK w dz. kardiologii (patrz opinia KK w załączniku).

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Beyontra (akoramidis)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
bez RSS	356 mg, 120 tabletek powlekanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
z RSS		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Amyloidozę transtyretynową serca (ATTR-CM) to infiltracyjna postać kardiomiopatii wywołana odkładaniem się w mięśniu sercowym nierozpuszczalnych włókien amyloidowych powstających z nieprawidłowo zmienionej transtyretyny (TTR). Dochodzi do sztywności mięśnia sercowego, zaburzeń jego napelniania i w konsekwencji do niewydolności serca, zwykle początkowo z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). Wyróżnia się dwie formy: dzikiego typu (ATTRwt) oraz dziedziczną (ATTRv).

W początkowych klasach NYHA objawy są skąpe lub niespecyficzne, co utrudnia rozpoznanie. Do najczęstszych należą: postępująca duszność wysiłkowa, łatwa męczliwość, kołatania serca, sporadyczne obrzęki obwodowe. Objawy często przypominają HFpEF lub kardiomiopatię przerostową. Charakterystyczne są tzw. red flags, m.in. nietypowa niewydolność serca, przerost lewej komory przy niskim QRS, zespół cieśni nadgarstka lub neuropatia.

ATTR-CM jest chorobą rzadką, w Polsce rozpoznawaną z istotnym opóźnieniem z powodu nieswoistych objawów oraz ograniczonej świadomości diagnostycznej. W populacji polskiej choroba jest niedoszacowana; dotyczy najczęściej mężczyzn po 60.-70. r.ż., ale występuje również postać dziedziczna.

Nieleczona ATTR-CM cechuje się niekorzystnym rokowaniem, a mediana przeżycia w objawowej fazie niewydolności serca wynosi 2-3,5 roku. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia (szczególnie NYHA I-II) pozwala spowolnić progresję choroby, poprawić jakość życia i zmniejszyć ryzyko zgonu. Nowe terapie dodatkowo zwiększają potencjał długoterminowej stabilizacji choroby.

Aktualnie podstawą terapii przyczynowej jest tafamidis (stabilizator tetramery TTR), który redukuje śmiertelność i hospitalizacje kardiologiczne, szczególnie jeśli leczenie rozpocznie się we wczesnych klasach NYHA. Dostępne są także nowe terapie: akoramidis oraz wutrisyran (RNAi), z potwierdzoną skutecznością w badaniach klinicznych. Leczenie objawowe obejmuje głównie diuretyki pętlowe i optymalizację stylu życia.

Alternatywne technologie medyczne

Za wybrany komparator dla wnioskowanej technologii uznano leczenie tafamidisem. Wybór ten jest zgodny z aktualnym statusem refundacyjnym oraz wytycznymi praktyki klinicznej.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie prof. Waldemara Banasiaka – Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii, prof. Grzegorza Grzeška – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej oraz Marcina Rucińskiego – Prezesa Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi „Serce na Banacha”. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultant Krajowy podkreśla, że akoramidis jest lekiem o podobnej charakterystyce i wskazaniach do tafamidisu oraz powinien być uwzględniony jako ewentualna alternatywa leczenia w ramach programu lekowego B.162. Wśród istotnych punktów końcowych związanych z wnioskowanym wskazaniem Konsultant wskazuje wydłużenie życia, poprawę jego jakości oraz zmniejszenie konieczności hospitalizacji. Konsultant zaznacza też, że obecnie w programie lekowym leczonych jest 220 pacjentów z ATTR-CM, natomiast rokrocznie odnotowuje się ok. 50-80 nowych przypadków zachorowań. Wnioskowana technologia lekowa mogłaby być stosowana u blisko 20% ww. pacjentów.

Konsultant Wojewódzki szacuje, że liczba chorych na ATTR-CM w Polsce nie przekracza 100 osób, a co roku diagnozuje się 20-30 nowych przypadków. Wnioskowaną technologię stosowałoby ok. 50-60% chorych. Zgodnie z jego opinią, w pierwszym roku refundacji akoramidisu byłoby to 20-40 pacjentów i 30-50 pacjentów w drugim roku. Istotnymi punktami końcowymi według Konsultanta Wojewódzkiego są śmiertelność całkowita i z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość hospitalizacji, jakość życia (w tym parametry wydolności fizycznej) oraz poziom właściwych biomarkerów. Ponadto prof. Grześk postuluje włączenie do zespołu inicjującego i prowadzącego terapię chorych z ATTR-CM lekarzy specjalistów farmakologii klinicznej.

Prezes Ruciński podkreśla, że ATTR-CM jest chorobą postępującą, istotnie pogarszającą sprawność fizyczną (szczególnie za sprawą duszności i obniżonej tolerancji wysiłkowej) i stanowiącą duże obciążenie psychiczne. Duże znaczenie miałyby udostępnienie pacjentom – szczególnie w klasach I-II NYHA – terapii opóźniającej progresję, w tym akoramidisu, oraz usprawnienie ścieżki diagnostycznej. Zwraca także uwagę na potrzebę zoptymalizowania organizacji leczenia w celu zniwelowania różnic w dostępie do terapii pomiędzy regionami i zapewnienia ciągłości leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa akoramidisu względem aktualnego komparatora, tj. tafamidisu w ramach leczenia dorosłych chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) zostały przygotowane w oparciu porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie RCT ATTRibute-CM (dla akoramidisu vs placebo) i RCT ATTR-ACT (dla tafamidisu [wyniki dla połączonych dawek] vs placebo).

W hierarchicznej ocenie skuteczności obejmującej zgon z dowolnej przyczyny oraz hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych, analiza metodą Buchera wykazała wynik nieistotny statystycznie (WR=0,88; 95%CI: 0,58; 1,33; p=0,5527), co wskazuje na brak przewagi którejkolwiek terapii. Również osobne porównania dla zgonów (OR=1,23; 95%CI: 0,70; 2,18; p=0,4734) oraz dla hospitalizacji sercowo-naczyniowych (OR=0,68; 95%CI: 0,40; 1,15; p=0,1508) nie wykazały istotnych różnic. W zakresie funkcjonalności, w pośrednim porównaniu wynik testu 6-minutowego marszu (6-MWT) był na korzyść dla tafamidisu, wskazując na lepszą tolerancję wysiłku (LSMD=-36,08; 95%CI: -62,00; -10,16; p=0,0064). Natomiast jakość życia mierzona kwestionariuszem KCCQ-OS nie różniła się istotnie pomiędzy terapiami (LSMD=-3,71; 95%CI: -9,47; 2,05; p=0,2066).

Z kolei, wyniki porównania bezpośredniego akoramidisu z placebo na podstawie RCT ATTRibute-CM (okres obserwacji: 30 mies.) wykazują istotną statystycznie przewagę w zakresie większości analizowanych punktów końcowych. W hierarchicznej ocenie skuteczności obejmującej zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych, NT-proBNP oraz test 6-MWT, stwierdzono istotną statystycznie przewagę akoramidisu (WR=1,8; 95%CI: 1,4; 2,2; p<0,001). Akoramidis poprawiał także wydolność wysiłkową mierzoną 6-MWT (LSMD=39,60; 95%CI: 21,10; 58,20; p<0,001) oraz jakość życia pacjentów zgodnie z KCCQ-OS (LSMD=9,94; 95%CI: 5,97; 13,91; p<0,001).

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa zgodnie z wynikami porównań pośrednich metodą Buchera, oba oceniane leki wykazały ogólnie porównywalny profil ryzyka, natomiast różni się charakterem obserwowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs). Akoramidis charakteryzował się rzadziej występującymi zaburzeniami serca (OR=0,56; 95%CI: 0,33; 0,96; p=0,0348), natomiast tafamidis, korzystniejszym profilem dotyczącym zaburzeń żołądkowo-jelitowych i neurologicznych. W grupie akoramidisu częściej obserwowano biegunkę (OR=3,29; 95%CI: 1,50; 7,22; p=0,003), zaburzenia układu nerwowego (OR=1,77; 95%CI: 1,06; 2,95; p=0,0279), dnę moczaniową (OR=2,34; 95%CI: 1,05; 5,23; p=0,0376) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych (OR=1,83; 95%CI: 1,07; 3,11; p=0,0264).

Wyniki porównania bezpośredniego z placebo (RCT ATTRibute-CM; 30 mies.), wskazują, że leczenie akoramidisem wiązało się z rzadziej występującymi ciężkimi TEAEs niż placebo (OR=0,71; 95%CI: 0,51; 1,00; p=0,0475), a także z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu TEAEs (OR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,92; p=0,0145) oraz rzadszym występowaniem zaburzeń serca (OR=0,56; 95%CI: 0,40; 0,79; p=0,0011), duszności (OR=0,60; 95%CI: 0,38; 0,95; p=0,0274), wysięku opłucnowego (OR=0,41; 95%CI: 0,18; 0,93; p=0,0326) i obrzęku

obwodowego w kategorii zgłoszeń pacjentów (ang. peripheral swelling; OR=0,24; 95%CI: 0,09; 0,60; p=0,0023). Jednocześnie obserwowano częstsze występowanie m.in. dowolnego TEAE związanego z leczeniem (OR=2,45; 95%CI: 1,25; 4,81; p=0,0093), bólu w górnej części brzucha (OR=4,01; 95%CI: 1,19; 13,50; p=0,0251) oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi (OR=3,41; 95%CI: 1,17; 9,89; p=0,0242). Odsetek zgonów związanych z TEAEs nie różnił się istotnie pomiędzy grupami (OR=0,81; 95%CI: 0,51; 1,27; p=0,3539) i nie wykazano związku z zastosowanym leczeniem.

Dodatkowo dane z badań jednoramiennych fazy przedłużonej (okres obserwacji: 42-45 miesięcy; AG10-304 i AG10-202) nie ujawniły nowych, istotnych klinicznie TEAEs, co potwierdza stabilny profil tolerancji akoramidisu w dłuższym okresie leczenia.

Ograniczenia analizy

- Brak badań bezpośrednich porównujących akoramidis z tafamidisem; konieczność zastosowania porównań pośrednich metodą Buchera, tego rodzaju porównania ze względu na metodykę mogą wiązać się z niepewnością wyników.
- Różnice pomiędzy badaniami ATTRIBUTE-CM i ATTR-ACT, m.in. w populacji, raportowaniu TEAEs i czasie prowadzenia badań, dodatkowo ograniczają wiarygodność ww. porównań pośrednich.
- Dopuszczenie stosowania tafamidisu w badaniu ATTRIBUTE-CM po 12 miesiącach, zależnie od decyzji badacza – ok. 18% pacjentów otrzymywało tafamidis równolegle.
- Możliwa interferencja dwóch aktywnych stabilizatorów TTR (akoramidis i tafamidis), utrudniająca przypisanie efektu klinicznego wyłącznie akoramidisowi.
- Nierównomierne stosowanie tafamidisu (ok. 15% w grupie akoramidis vs 23% w placebo), co mogło zaniżyć różnicę skuteczności między grupami i zaburzać porównywalność w analizach pośrednich.
- Brak dowodów rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzających skuteczność praktyczną akoramidisu we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie akoramidisu w miejsce tafamidisu jest droższe w skali roku o 245 tys. zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS i [REDACTED] z RSS.

CZN leku Beyontra, przy której koszt terapii lekiem Beyontra nie jest wyższy od kosztu terapii lekiem Vyndaqel wynosi 13 104,45 zł. [REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Beyontra w wariantcie podstawowym spowoduje [REDACTED] wydatków NFZ w wariantcie z RSS o [REDACTED] refundacji, a w wariantcie bez RSS wzrost wydatków NFZ o 2,68 mln zł w I roku i 7,94 mln zł w II roku obowiązywania decyzji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano uwagi do projektu programu lekowego od Konsultanta Krajowego w dz. kardiologii oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dz. kardiologii i farmakologii klinicznej. Konsultant Krajowy zaznacza, że w zakresie kryteriów wyłączenia z programu, nie ma uzasadnienia wyłączenia pacjentów po przeszczepach narządów serca i wątroby. Podkreśla również konieczność zapewnienia ciągłości finansowania programu lekowego B.162 i urealnienia kosztów (szczególnie wynagrodzenia) dla zespołów realizujących program B.162. Konsultant Wojewódzki także wskazuje, że wykluczenie z leczenia pacjentów po przeszczepieniu serca i wątroby jest nieuzasadnione, a immunosupresja nie jest przeciwwskazaniem do terapii ATTR-CM.

Ministerstwo Zdrowia (MZ) zwróciło się z prośbą do Agencji o ocenę zasadności usunięcia z kryteriów wyłączenia proponowanego programu lekowego punktu: 3) *przeszczepienie serca lub wątroby*, w ślad za opinią ekspertów z dedykowanego Zespołu Koordynacyjnego opiniujących ww. program. Trzeba mieć jednak na uwadze, że oprócz ww. kryterium wyłączenia z programu, podobne kryterium znajduje się w kryteriach kwalifikacji przedstawionej przez MZ propozycji: 7) *brak przeszczepu serca lub wątroby w wywiadzie*. Usunięcie wyłącznie zapisu w kryteriach wykluczenia dot. przeszczepienie serca lub wątroby (a pozostawienie kryterium włączenia) skutkowałoby brakiem możliwości włączenia do leczenia w programie pacjentów po przeszczepie serca lub wątroby, jednocześnie umożliwiłoby kontynuację leczenia pacjentów, którzy wymagali transplantacji już w trakcie leczenia w programie.

Należy podkreślić, że ewentualne usunięcie kryterium wyłączenia/włączenia pacjentów po przeszczepach (serca lub wątroby) w programie lekowym dot. zarówno akoramidisu, jak i tafamidisu. Jednak zgodnie z ChPL Vyndaqel (tafamidis), ze względu na brak odpowiednich danych, należy przerwać stosowanie tafamidisu po przeszczepieniu narządu. W przypadku ChPL Beyontra (akoramidis), podkreśla się jedynie, że lek nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, więc nie zaleca się stosowania u tej grupy pacjentów.

W badaniach rejestracyjnych akoramidisu pacjenci po przeszczepie serca w ciągu roku od badania przesiewowego byli wykluczani a transplantację serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako punkty równoważne ze zgonem, co odzwierciedla uznanie takich przypadków za krańcowy etap choroby. Pacjentów po przeszczepie wątroby również nie uwzględniano. Natomiast w przypadku badań dla komparatora (tafamidisu), w kryteriach wyłączenia uwzględniono przebyty przeszczep wątroby/serca oraz urządzenie wspomagające pracę serca.

Polskie wytyczne kliniczne (PTK 2023) nie wskazują przeciwwskazań do terapii akoramidisem lub tafamidisem u pacjentów po transplantacji. Wytyczne międzynarodowe (m.in. WHF 2023, SPC 2025) sugerują, że terapia stabilizatorami TTR może być stosowana po transplantacji, a przeszczepienie nie musi wykluczać leczenia.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie odnoszą się do pacjentów po przeszczepach, wyjątkiem są: Medicinrådet 2025 (Dania) – przeszczepienie wątroby jako kryterium wyłączenia, CIMP 2025 (Hiszpania) – wyłączenie po przeszczepie wątroby i serca oraz AIFA 2025 (Włochy) – wyłączenie m.in. pacjentów po przeszczepie serca i z wszczepieniem urządzenia wspomagającego pracę serca.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem rekomendacji refundacyjnych dla przedmiotowego wskazania: pozytywną francuską HAS 2025 oraz warunkowo pozytywną: hiszpańską CIMP 2025, duńską Medicinrådet 2025, fińską Kela 2025, szwedzką TLV 2025, niderlandzką ZN 2025, angielską NICE 2026, portugalską Infarmed 2026 i norweską Nye Metoder 2026, a także dokument G-Ba 2025 dot. dodatkowej korzyści klinicznej wnioskowanego leku. W ww. rekomendacjach wskazuje się na porównywalny lub równoważny do tafamidisu profil skuteczności i bezpieczeństwa akoramidisu oraz zapewniane przez ten lek częściowe zaspokojenie potrzeby medycznej. Wszystkie odnalezione rekomendacje poza dokumentem HAS 2025 uzależniały finansowanie akoramidisu od uściślenia kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia i zastosowania mechanizmów obniżania kosztów. G-Ba uznaje, że w świetle dostarczonych danych nie jest możliwe udowodnienie dodatkowej korzyści klinicznej akoramidisu.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Beyontra (akoramidis), tabletki powlekane, 356 mg, 120 sztuk, GTIN 04057598029926
Kod ATC	C01EB25 (grupa farmakoterapeutyczna: leczenie chorób serca, inne leki nsercowe)
Droga podania	podanie doustne (zalecana dawka: 712 mg dwa razy na dobę; całkowita dawka dobową: 1 424 mg)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Akoramidis jest specyficznym stabilizatorem TTR. Akoramidis zaprojektowano tak, aby naśladował chroniący przed chorobą wariant genetyczny (T119M) poprzez tworzenie wiązań wodorowych z sąsiadującymi resztami seryny w obu miejscach wiązania tyroksyny w tetramerze. Taka interakcja zwiększa stabilizację tetrameru, hamując jego dysocjację do monomerów, a tym samym spowalniając proces amyloidogenny prowadzący do ATTR-CM.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym / kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>W ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) potwierdzona przez badanie scyntygraficzne serca z radioizotopem (99mTc-DPD lub 99mTc-PYP lub 99mTc-HMDP) lub biopsję tkanki i typowanie amyloidu za pomocą immunohistochemii; genetyczny ATTR lub typu dzikiego określony poprzez sekwencjonowanie genu transtyretyny; klasa czynnościowa NYHA I-II; grubość przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm w badaniu echokardiografii przezklatkowej; wykluczenie amyloidozy łańcuchów lekkich; brak przeszczepu serca lub wątroby w wywiadzie; wynik testu 6-minutowego chodu u pacjentów bez ograniczeń ruchowych powyżej 100 m; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; niestosowanie lub zaprzestanie stosowania antagonistów kanału wapniowego lub glikozydów napatrstnicy; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><u>Kryteria zamiany leku</u></p> <p>W przypadku nietolerancji stosowanego leczenia istnieje możliwość zmiany leku – wniosek o zmianę leczenia przesłany przez lekarza prowadzącego (z uzasadnieniem), musi zostać zaakceptowany przez Zespół Koordynujący.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	10 lutego 2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów
Status leku sierocego	nie (wycofany 12 grudnia 2024 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)
Aktualny status refundacyjny	Produkt leczniczy Beyontra nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Źródło: ChPL Beyontra, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

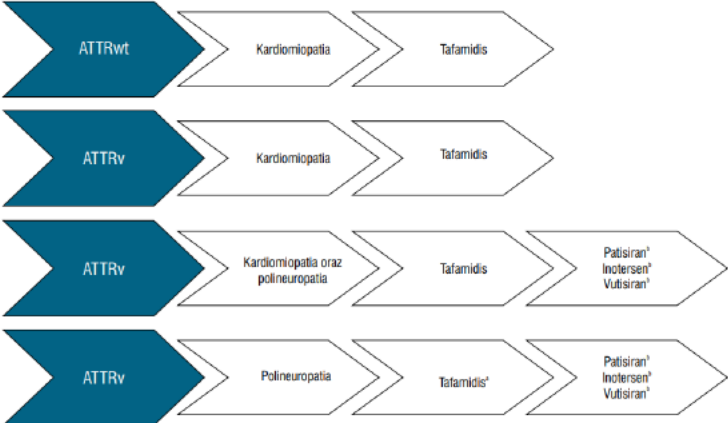
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK); <https://ptkardio.pl/>
- American College of Cardiology (ACC); <https://www.acc.org/>
- European Society of Cardiology (ESC); <https://www.escardio.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.01.2026 r. w zakresie wytycznych leczenia kardiomiopatii w przebiegu ATTR u dorosłych. W zestawieniu poniżej uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 3 lat. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowana technologia została zarejestrowana 22.11.2024 r. przez FDA oraz 10.02.2025 r. przez EMA, wobec czego nie została ujęta w zaleceniach wydanych wcześniej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTK 2023 (Polska)	<p>Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia amyloidozy transtyretynowej serca</p> <p><u>Leczenie swoiste</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie CA wymaga multidyscyplinarnego podejścia i indywidualizacji do każdego pacjenta. • Dostępne opcje terapeutyczne wynikające z patofizjologii choroby obejmują: hamowanie produkcji TTR w wątrobie, stabilizacja TTR w krążeniu oraz degradacja włókien amyloidu w sercu. • Tafamidis jest zalecany jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z CM w przebiegu zarówno ATTRwt i ATTRv, niezależnie od współwystępowania polineuropatii. <p>Zalecenia dot. leczenia swoistego w ATTR-CM (zmodyfikowano w oparciu o zalecenia Grupy Roboczej ESC</p>  <p>^aPolineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1; ^bPolineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1-2</p> <p><u>Leki o niedowodnionej skuteczności i będące w badaniach klinicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diflunizal; • AG10. <p><u>Terapie hamujące syntezę transtyretyny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inotersen (antysensowny oligonukleotyd zakłócający syntezę TTR), zalecany w przypadku współistnienia CA i polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1-2; • patisiran (krótkie interferujące RNA, siRNA), zalecany w przypadku współistnienia CA i polineuropatii ATTRv lub izolowanej polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1-2; • vutisiran (siRNA) jest zarejestrowany w terapii polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1-2, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ATTR-CM muszą zostać zweryfikowane. <p><u>Leczenie objawowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu objawów zastoinowych u pacjentów z ATTR-CM największą rolę odgrywają diuretyki pętlowe oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists) • Należy unikać stosowania beta-blokerów oraz blokerów kanałów wapniowych. • Nie zaleca się wszczepienia kardiowertera defibrylatora (ICD, implantable cardioverter-defibrillator) w prewencji pierwotnej. • Wskazania do przeszczepienia serca lub jednoczesnego przeszczepienia serca i wątroby powinny być rozpatrywane indywidualnie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Siła rekomendacji: nie podano
ACC 2025 (USA)	<p>Ewaluacja i postępowanie wobec amyloidozy transtyretynowej serca: krótkie wytyczne kliniczne ACC 2025</p> <p><u>Wybór właściwej terapii</u></p> <p>Ze względu na mechanizm działania zarówno stabilizatory transtyretyny (tafamidis i akoramidis), jak i czynniki wyciszające (wutrisiran) spowalniają progresję amyloidozy, nie odwracają jednak uszkodzeń narządów – w związku z tym jako efektu terapii powinno się oczekiwać zachowania, lecz nie poprawy funkcjonowania i jakości życia pacjenta. Optymalnym czasem rozpoczęcia terapii modyfikującej przebieg ATTR-CM jest zidentyfikowanie najwcześniejszych symptomów objawowej fazy choroby, zanim wystąpią znaczące uszkodzenia narządowe.</p> <p>Przyjmuje się, że u pacjentów kwalifikujących się do terapii modyfikującej przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzono diagnozę ATTR-CM; • występuje objawowa niewydolność serca odpowiadająca klasie I-III NYHA, w tym wymagająca hospitalizacji lub zastosowania diuretyków pętlowych; • grubość ściany lewej komory serca wynosi ≥ 12 mm. <div data-bbox="395 723 1362 1279" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Selekcja pacjentów i wybór terapii modyfikującej przebieg ATTR-CM</p> </div> <p>Rys. 1. Selekcja pacjentów z ATTR-CM i indywidualny dobór terapii modyfikujących przebieg choroby. <i>ATTR-CM, kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; eGFR, szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; MRA, antagoniści receptora mineralokortykoidowego; NT-proBNP, N-końcowy peptyd natriuretyczny NYHA, New York Heart Association; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy 2; TTR, transtyretyna; 6MWT, test 6-minutowego marszu</i></p> <p><u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tafamidis, akoramidis, wutrisiran • brak wystarczających dowodów na przewagę któregokolwiek z tych czynników (z uwagi na badania rejestracyjne każdego z ww. leków kontrolowane placebo, różnice w populacjach biorzących udział w badaniach brak RCT porównujących bezpośrednio te technologie, brak dostępnych danych dowodzących, że zmniejszenie poziomu TTR w osoczu stanowi dowód na wyższość kliniczną); • brak wystarczających dowodów na korzyść terapii łączonej. <p><u>Stabilizatory transtyretyny</u></p> <p>Stabilizatory transtyretyny utrzymują normalną tetrameryczną strukturę transtyretyny, zapobiegając dysocjacji, nieprawidłowemu faldowaniu i agregacji do włókien amyloidowych odkładających się w tkankach. W badaniu ATTR-ACT wykazano wpływ tafamidisu na obniżenie ryzyka śmierci z dowolnej przyczyny oraz obniżenie częstości hospitalizacji. Pomimo dobrej tolerancji tafamidisu należy zachować ostrożność przy jego stosowaniu z rozuwastatyną w dawce > 20 mg lub atorwastatyną w dawce > 40 mg z powodu ryzyka rabdomiolizy.</p> <p>Innym stabilizatorem transtyretyny jest akoramidis, zarejestrowany przez FDA w 2024 roku na podstawie wyników badania ATTRIBUTE-CM. Po 30 miesiącach stosowania akoramidis wykazuje pozytywny efekt w zakresie obniżania ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p><u>Terapie wyciszające (silencery) ekspresję transtyretyny</u></p> <p>Tzw. silencery powodują degradację mRNA w hepatocytach, ograniczając produkcję transtyretyny. Dwa typy czynników wyciszających testowanych w leczeniu amyloidozy to siRNA i antysensowne oligonukleotydy.</p> <p>Wutrisiran został zarejestrowany przez FDA w 2022 roku w leczeniu ATTRv z polineuropatią; w 2025 roku wskazanie rozszerzono o ATTR-CM. Lek ten powiązany z niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny oraz występowania nawrotowych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z uwagi na pełnioną przez transtyretynę funkcję głównego transportera</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>retinoliu, zaleca się suplementację witaminy A pacjentom leczonym dowolną terapią zmniejszającą produkcję krążącej transtyreliny.</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>iCARDIO 2025 (globalne)</p>	<p>Globalne wytyczne wdrożeniowe dot. niewydolności serca <u>Niewydolność serca w szczególnych przypadkach</u> Amyloidoza serca</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania przesiewowe: immunofiksacja lub elektroforeza białek osocza/moczu oraz łańcuchów lekkich w osoczu (SR); • diagnoza: scyntygrafia kości, testy genetyczne (SR); • leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ tafamidis, akoramidis lub wutrisiran (SR), ○ diflunisal (przy ograniczonych zasobach), ○ skierowanie na konsultację wielospecjalistyczną lub neurologiczną (R). <p><i>Siła rekomendacji</i> <i>Silna rekomendacja (SR) – istnieją dowody lub konsensus, że dany test diagnostyczny lub sposób leczenia jest skuteczny, korzystny i wartościowy.</i> <i>Rekomendacja (R) – większość dowodów lub opinii przemawia za korzyściami lub skutecznością.</i></p>
<p>SPC 2025 (Portugalia)</p>	<p>Wytyczne Sociedade Portuguesa de Cardiologia dot. postępowania wobec kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej <u>Rekomendacje dot. celowanego leczenia specyficznego ATTR-CM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis jest zalecany u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności (I, B). • Należy rozważyć zastosowanie tafamidisu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie III NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia i całkowitej śmiertelności (IIa, B). • Akoramidis jest zalecany u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności (I, B). • Należy rozważyć zastosowanie akoramdisu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie III NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz całkowitej śmiertelności (IIa, B). • Należy rozważyć zastosowanie patisiranu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA, w celu zredukowania tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia (IIa, B). • Wutrisiran jest zalecany u pacjentów ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA w celu zredukowania objawów oraz tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej, jakości życia, zdarzeń sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności – niezależnie od równoczesnej terapii tafamidisem (I, B). • Należy rozważyć zastosowanie wutrisiranu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie III NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa obniżania wydolności funkcjonalnej, zdarzeń sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności (IIa, B). • Należy rozważyć zastosowanie celowanego leczenia specyficznego u pacjentów, u których ATTR-CM rozwinęła się po ortotopowym przeszczepieniu wątroby (IIa, C). <p><i>Siła rekomendacji</i> I – istnieją dowody lub powszechna zgoda, że dana terapia lub procedura jest korzystna, użyteczna lub skuteczna; opis – „wskazana/zalecana” II – sprzeczne dowody i/lub rozbieżność w opiniach o użyteczności/skuteczności danej terapii lub procedury; opis – „wskazana/zalecana” IIa – ciężar dowodów przechyla się na stronę użyteczności/skuteczności; opis – „należy rozważyć” IIb – użyteczność/skuteczność w mniejszym stopniu jest poparta dowodami/opiniami; opis – „można rozważyć” III – istnieją dowody lub powszechna zgoda, że dana terapia/procedura jest nieużyteczna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach – szkodliwa; opis – „niezalecana” <i>Poziom dowodów</i> A – dane uzyskane z RCT lub metaanaliz B – dane uzyskane z pojedynczego RCT lub dużych badań nierandomizowanych C – konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne lub dane z rejestrów</p>
<p>WHF 2023 (globalne)</p>	<p>Konsensus WHF w sprawie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) W leczeniu ATTR-CM należy rozważyć dwa główne aspekty: leczenie objawowe, obejmujące leczenie objawów sercowych, powikłań i chorób współwystępujących, oraz leczenie modyfikujące przebieg choroby, działające w różnych fazach amyloidogenezy, nacelowane na zmianę naturalnego przebiegu choroby.</p> <p><u>Leczenie objawów i powikłań sercowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca: u pacjentów z ATTR-CM większość leków stosowanych w niewydolności serca jest niewskazanych lub ich stosowanie niesie istotne ryzyko, w związku z czym opieka nad chorym jest bardziej skomplikowana i wymaga rozważenia na etapie planowania;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • diuretyki: odgrywają podstawową rolę w kontroli przewodnienia, powinny być jednak stosowane rozważnie, aby nie dopuścić do nadmiernej diurezy, a w konsekwencji – pogorszenia funkcji nerek. Zwykle łączy się diuretyki pętłowe (np. furosemid lub torsemid) z agonistą receptora mineralokortykoidów (np. spironolaktonem, eplerenonem); • beta-blokery i blokery kanałów wapniowych: u pacjentów z ATTR-CM występuje zmniejszona tolerancja na te leki; • inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny II i sakubitryl/walsartan: obecnie nie ma dowodów na zasadność stosowania tych leków u pacjentów z CA; • digoksyna: tradycyjnie digoksyna była przeciwwskazana w leczeniu CA z uwagi na jej potencjał do wiązania się z włóknami amyloidowymi, skutkując zwiększoną toksycznością. Jednakże, jedno z niedawno przeprowadzone badanie sugeruje, że można ostrożnie zastosować digoksynę u pacjentów z migotaniem przedsionków; • inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego 2: skuteczność ww. leków w leczeniu pacjentów z ATTR-CM wymaga dalszego zbadania w dedykowanych badaniach RCT; • leki antyarytmiczne: często stosowanym i z zasady dobrze tolerowanym lekiem jest amiodaron. Innymi terapeutykami używanymi w praktyce klinicznej są sotalol i dofetelid; • terapia przeciwzakrzepowa: warfaryna lub doustne antykoagulanty nowej generacji są uznawane za bezpieczne dla pacjentów z CA; • rozruszniki i defibrylatory serca: wytyczne nie są zgodne co do zasadności stosowania wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów serca i ich roli w prewencji nagłej śmierci sercowej; • nadciśnienie ortostatyczne: autonomiczna dysfunkcja z nadciśnieniem ortostatycznym może być kontrolowana za pomocą leków działających jako mimetyki noradrenaliny (midodryna, droksidopa); można rozważyć także leczenie niespecyficzne z wykorzystaniem fludrokortyzonu lub okreotydu. Alternatywą, która nie niesie ryzyka zatrzymania płynów, jest pyridostygmina lub leki antycholinergiczne. Korzystne mogą być także interwencje nefarmakologiczne, jak noszenie pończoch uciskowych, zaprzestanie stosowania leków hipotensyjnych (np. tansulosinu, karwedilolu, klonidyny, tyzanidyny, nitratów, cytrynianu sildenafilu, antydepresantów trójcyklicznych) oraz zwiększenie dziennej objętości przyjmowanych płynów; • zaawansowana niewydolność serca i przeszczepienie serca: korekcja wad zastawki (niedomykalność zastawki mitralnej/trójdzielnej, zwężenie zastawki aortalnej), jeśli są wskazane, stanowią część terapii wspomagającej, którą należy zaproponować chorym na ATTR-CM. W specyficznych przypadkach ATTR-CM i nawracających objawach niewydolności serca, terapię zaawansowaną i przeszczepienie serca mogą być rozważone jako opcja. W planowaniu leczenia należy wziąć pod uwagę osłabienie pacjenta, mogące istotnie wpłynąć na wyniki leczenia. Zastosowanie rozruszników komorowych jako postępowania pomostowego lub docelowego jest możliwą opcją dla ściśle wyselekcjonowanych pacjentów z CA, szczególnie tych niewykazujących przed implantacją istotnego upośledzenia czynności prawego przedsionka. W kontekście ATTR-CM przeciwwskazaniami do przeszczepienia serca mogą być zajęcie przez złoży amyloidu przewodu pokarmowego i autonomiczna neuropatia; niektóre ośrodki mogą przyjmować wiek 70 lat i powyżej u pacjenta z ATTRwt-CM za potencjalną granicę kwalifikacji do transplantacji. W leczeniu osób z ATTRv-CM z grupy ryzyka wystąpienia neuropatii tradycyjnie rozważano jednoczesne przeszczepienie serca i wątroby – z racji na możliwość progresji neuropatii po przeszczepieniu jedynie serca. Obecnie jednak, przeszczepienie serca może stanowić opcję postępowania, wobec możliwości poprzeczepowego stosowania terapii TTR-specyficznej, takiej, jak tafamidis lub czynnik wyciszający produkcję białka u osób z ATTR-CM typu dziedzicznego. <p><u>Leczenie specyficzne ATTR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>stabilizatory transtyretyny</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ tafamidis: lek ten spowalnia progresję choroby, stabilizując natywną strukturę tetrameryczną TTR, dzięki czemu zapobiega jej nieprawidłowemu fałdowaniu, formowaniu włókien i ich odkładaniu w mięśniu sercowym, niekoniecznie prowadząc do zmniejszenia się ilości już obecnych w sercu złogów. Obecnie [na dzień publikacji dokumentu, tj. 23 października 2023 – przyp. analityka Agencji] tafamidis jest jedyną technologią lekową zatwierdzoną w leczeniu ATTR-CM obu typów. Głównymi czynnikami koniecznymi do rozważenia przy rozpoczynaniu terapii są możliwe do uzyskania korzyści kliniczne oraz dostępność tafamidisu. Zaawansowany wiek nie stanowi przeciwwskazania, jednak wdrożenie leczenia u pacjentów w wieku ≥ 90 lat wymaga indywidualnej decyzji. Pacjenci w klasie czynnościowej NYHA IV nie kwalifikują się do leczenia tafamidisem; chorzy w klasach I-III, najlepiej I-II stanowią kandydatów do leczenia z uwagi na większy efekt kliniczny spodziewany przy mniejszym zajęciu serca. Inne zastrzeżenia dotyczą: stopnia upośledzenia funkcjonowania chorego mierzonego wynikiem testu 6MWT (wynik < 100 m jest uznawany za dowód na znaczną niepełnosprawność ruchową mogącą wykluczyć chorego z leczenia), spodziewanego czasu przeżycia (oszacowany czas poniżej 2 lat może wskazywać na niezasadność terapii) oraz osłabienie pacjenta. Towarzysząca, nieskorygowana poważna stenoza aortalna lub ciężka niewydolność nerek (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²) mogą być dodatkowymi czynnikami wykluczającymi z leczenia tafamidisem. Kryteria włączenia do leczenia, dostępność do tafamidisu oraz warunki jego finansowania mogą różnić się w poszczególnych krajach; • <u>inne stabilizatory TTR</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ akoramidis: selektywny lek przyjmowany doustnie; wykazano jego wpływ na podniesienie stężenia TTR w osoczu, jest dobrze tolerowany, jest obecnie oceniany [na dzień publikacji dokumentu, tj. 23 października 2023 – przyp. analityka Agencji] w trwającym badaniu klinicznym III fazy ATTRibute-CM; ○ diflunisal: niesteroidowy lek przeciwzapalny wiążący się do miejsc wiązania tyrozyny na TTR, w ten sposób zapobiegając dysocjacji tetrameru i formowaniu włókien amyloidowych. Wykazano jego skuteczność w polineuropatii ATTR, pomimo ryzyka zdarzeń niepożądanych wykazał pozytywny wpływ na strukturę i funkcję mięśnia sercowego i może wydłużyć czas przeżycia; • <u>czynniki wyciszające produkcję transtyretyny</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ patisiran: podawany dożylnie enkapsulowany w lipidowych nanocząstkach siRNA pierwszej generacji, hamujący syntezę TTR w obu typach ATTR-CM poprzez wiązanie się z mRNA transtyretyny w wątrobie – wykazana skuteczność pozwoliła na zarejestrowanie patisiranu w leczeniu ATTRv z neuropatią przez FDA i EMA;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ wutrisiran: podawany podskórnym raz na 3 miesiące siRNA drugiej generacji, trwa ocena leku u pacjentów z ATTR obu typów w badaniu klinicznym III fazy HELIOS-B; ○ inotersen: antysensowny oligonukleotyd skierowany przeciwko mRNA transtyretyny, indukujący jego degradację i tym samym zapobiegający translacji i ekspresji TTR, badany w obu typach ATTR. Lek ten jest zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu pacjentów z ATTRv i neuropatią w stopniu 1-2; ○ eplontersen: antysensowny oligonukleotyd drugiej generacji, zaprojektowany w celu zwiększenia bezpieczeństwa terapii. W badaniu III fazy NEURO-TTRansform wykazano, że leczenie eplontersenem w porównaniu do placebo prowadziło do istotnego i trwałego obniżenia stężenia TTR po 65 tygodniach terapii. Badanie eplontersenu III fazy w populacji z ATTR-CM, CARDIO-TTRansform, trwa; ○ inne podejście do wyciszenia syntezy TTR obejmuje potencjalne wykorzystanie technologii edycji genów CRISPR/Cas9. Należy pamiętać, że wyciszenie ekspresji TTR znosi także prawidłową funkcję tego białka jako białka transportowego, w związku z czym przy tego typu terapii konieczne jest suplementowanie witaminy A; • <u>inne specyficzne terapie</u>: podejmowano próby leczenia polegającego na uzyciu środków degradujących TTR, jak połączenie doksycykliny z kwasem tauroursodeoksychołowym, lub metody takie są aktualnie badane – w tym przeciwciała monoklonalne anty-TTR; • <u>ogólne leczenie i postępowanie wspomagające</u>: ćwiczenia fizyczne niskiej i umiarkowanej intensywności, terapia zaburzeń snu, dieta niskosodowa, spożywanie małych, lecz częstych posiłków, niespożywanie kawy, alkoholu i niektórych przypraw. <p><i>Sila rekomendacji: nie podano</i></p>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
tafamidis	TAK	„Za komparator we wnioskowanej interwencji (akoramidisu) uznano leczenie tafamidem (Vyndaqel), stosowane w ramach programu lekowego B.162 I „Leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85)”. Tafamidis, jako stabilizator transtyretyny, jest obecnie jedynym refundowanym lekiem w Polsce i stanowi standard opieki w leczeniu ATTR-CM. Jego skuteczność została potwierdzona w badaniu klinicznym ATTR-ACT, w którym wykazano istotne korzyści w zakresie redukcji śmiertelności, liczby hospitalizacji oraz spowolnienia pogarszania jakości życia. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi międzynarodowymi (ESC 2023, ACC 2023, AHA 2023, GSC 2021) oraz polskimi (PTK 2023), tafamidis rekomendowany jest jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z objawowym ATTR-CM (klasa NYHA I–III) przy odpowiednim potwierdzeniu diagnozy. Akoramidis, zgodnie z rekomendacjami ACC, PTK i WHF, a także greckimi wytycznymi (Bistola 2021), wskazywany jest jako potencjalna opcja terapeutyczna o korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz dodatkowym działaniem zwiększającym poziom krążącej TTR. Może być szczególnie przydatny u pacjentów, którzy nie tolerują tafamidisu lub wymagają alternatywnej terapii. Wszystkie aktualne rekomendacje kliniczne uznają tafamidis za obowiązujący standard leczenia ATTR-CM, a nowe interwencje terapeutyczne, takie jak akoramidis, powinny być oceniane z wykorzystaniem tafamidisu jako komparatora w badaniach klinicznych i analizach zdrowotno-ekonomicznych”.	Wybór komparatora – prawidłowy i zgodny z aktualną praktyką kliniczną i rekomendacjami klinicznymi

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy cierpiący na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR–CM) 	<ul style="list-style-type: none"> populacja inna niż określona; 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> akoramidis w dawkowaniu zgodnym z ChPL Beyontra 	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z ChPL 	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> tafamidis, placebo lub brak komparatora 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane; 	-
Punkty końcowe	<p>Dot. skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu, zmiana wyniku KCCQ-OS; <p>Dot. bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego; 	<ul style="list-style-type: none"> donesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia; 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> analiza skuteczności eksperymentalnej: randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne, analiza bezpieczeństwa: kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne, niezależne raporty oceny technologii medycznych; kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury; 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, listy do redakcji, analizy post-hoc, badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) – jedynie w analizie bezpieczeństwa, donesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, badania oceniające stosowanie akoramidisu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w ChPL; 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> brak ograniczeń czasowych; publikacje w j. angielskim i polskim 	<ul style="list-style-type: none"> brak publikacji pełnotekstowej 	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla **akoramidisu** w zakresie leczenia chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM), do analizy klinicznej włączono:

- jedno randomizowane badanie kliniczne 3 fazy, tj. **RCT ATTRibute-CM** (AG10-301, NCT03860935) dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa akoramidisu vs placebo;
- oraz uzupełniająco jedno badanie **RCT AG10-201** (NCT03458130) 2 fazy i dwa badania jednoramienne przedłużonej fazy **AG10-304** (NCT04988386) oraz **AG10-202** (NCT03536767) oceniające bezpieczeństwo akoramidisu;
- jedno **RCT ATTR-ACT** (Maurer 2018) dla komparatora, celem porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa akoramidisu vs tafamidis przeprowadzonego metodą Buchera;
- jeden przegląd systematyczny **Rehman 2024** dot. podsumowania badań klinicznych i badań obserwacyjnych, które oceniały skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo różnych opcji leczenia stosowanych w ATTR-CM:
 - z przyp. analityków Agencji: Publikacja Rehman 2024 nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego (brak zarejestrowanego protokołu, cel i typ przeglądu, brak formalnej oceny ryzyka błędu systematycznego i jakości badań; a przyjmując konserwatywnie zastosowanie narzędzia oceny AMSTAR-2 – przegląd krytycznie niskiej jakości). Jest to natomiast poprawnie przeprowadzony przegląd zakresu literatury, tzw. scoping review.

oraz na prośbę analityków Agencji (pismo ws. wymagań minimalnych) dołączono również:

- cztery przeglądy systematyczne z metaanalizą, tj. **Antonopoulos 2025** (dot. oceny wpływu ukierunkowanego leczenia ATTR-CM), **Autherith 2025** (dot. wyjaśnienia skali i czas skuteczności leczenia lekami swoistymi dla ATTR-CM), **Facin 2025** (dot. oceny stabilizatorów i leków wyciszających TTR w porównaniu z placebo w ATTR-CM) oraz **Faria 2024** (dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii modyfikujących przebieg choroby ATTR-CM).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*Beyontra, acoramidis*) i wnioskowanego wskazania (*Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, ATTR cardiomyopathy, ATTR-CM*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 9 lutego 2026 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych. Odnaleziono jedynie aktualizację wyników przedłużenia badania ATTRibute-CM (badanie jednoramienne AG10-304 / NCT04988386) – **Alexander 2026** – potwierdzającą dotychczasowe dane, tj. korzystny wpływ akoramidisu w perspektywie długofalowej, konsekwentnie obserwowany w grupach ATTRwt-CM i ATTRv-CM.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (RWE/RWD) wnioskowanej terapii.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne dla wnioskowanej technologii medycznej				
<p>RCT ATTRIBUTE-CM (AG10-301, NCT03860935, Alexander 2025, Gillmore 2024, Judge 2025, Maurer 2025 oraz materiały konferencyjne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (współpraca na podstawie umowy licencyjnej z Bayer AG na terenie Europy)</p>	<p>Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT)</p> <p>Liczba ośrodków: 104 (w tym również 2 ośrodki w Polsce)</p> <p>Randomizacja: tak, 2:1</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości)</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Mediana obserwacji: 30 mies.</p>	<p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> akoramidis w dawce 800 mg podawany doustnie w postaci tabletek powlekanych, 2 razy dziennie populacja ITT: n=421; populacja mITT*: n=409 <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo podawane doustnie w postaci tabletek powlekanych, 2 razy dziennie, populacja ITT: n=211; populacja mITT*: n=202 <p>Ogółem ok. 18% uczestników badania z 611 pacjentów włączonych do analizy pierwotnej otrzymało również tafamidis (mediana trwania ekspozycji wyniosła 11,4 mies.). Zgodnie z protokołem bad. dopuszczono włączenie tafamidisu po 12 mies. jako leczenia zgodnego ze standardem opieki w ATTR-CM (częściej w grupie placebo, co sugeruje jego użycie głównie jako interwencji u pacjentów z gorszym przebiegiem choroby). Celem było umożliwienie wdrożenia terapii o udowodnionej już skuteczności w razie progresji choroby i odzwierciedlenie praktyki terapeutycznej.</p> <p>Utracone obserwacje: brak danych</p> <p>* Z populacji ITT (N=632) wyłączono 21 pacjentów z eGFR <30, dlatego analiza skuteczności klinicznej oraz</p>	<p>Kryteria włączenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona diagnoza ATTR-CM z genotypem typu dzikiego TTR lub wariantu TTR, niewydolność serca w wywiadzie potwierdzona ≥ 1 wcześniejszą hospitalizacją, objawy klasy I-III według New York Heart Association (NYHA) z powodu ATTR-CM, stosowanie stabilnej dawki terapii kardiologicznej, ukończenie ≥ 150 m w teście 6MWT w 2 testach, które mieszczą się w 15% całkowitego dystansu przebytego przed randomizacją, biomarkery napięcia ściany mięśnia sercowego, poziom NT-proBNP ≥ 300 pg/ml podczas skryningu, grubość ściany lewej komory ≥ 12 mm (przegrody międzykomorowej lub tylnej ściany lewej komory); <p>Kryteria wykluczenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostry zawał mięśnia sercowego / zespół wieńcowy lub rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 90 dni przed skryningiem, niestabilność hemodynamiczna, przeszczep serca w ciągu roku od skryningu, potwierdzone rozpoznanie pierwotnej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL.), biomarkery napięcia ściany mięśnia sercowego, poziom NT-proBNP ≥ 8500 pg/ml podczas skryningu, ocena czynności nerek, eGFR według wzoru MDRD < 15 ml/min/1,73 m², aktualne leczenie dostępnymi na rynku produktami leczniczymi i innymi lekami badanymi w leczeniu ATTR-CM, aktualne leczenie blokerami kanału wapniowego* mającymi wpływ na układ przewodzący (np. werapamil, diltiazem) <p>*Dozwolone jest stosowanie blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny. Stosowanie naparstnicy będzie dozwolone tylko wtedy, gdy będzie to konieczne w leczeniu migotania przedsionków z szybką reakcją komór.</p>	<p>Pierwszorzędowe: <u>4-etapowa, podstawowa analiza hierarchiczna obejmująca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z dowolnej przyczyny (zdefiniowany w badaniu jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny, przeprowadzenie przeszczepu serca lub implantacja mechanicznego wspomaganie pracy serca), skumulowaną częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmianę poziomu NT-proBNP w stosunku do wartości wyjściowej, zmianę dystansu pokonanego w 6-minutowym marszu w stosunku do wartości wyjściowej; <p>Pozostałe (kluczowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT), zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku kwestionariusza KCCQ-OS, zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu TTR w surowicy, zgon z dowolnej przyczyny (obejmujący zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca lub mechaniczne wspomaganie serca), profil bezpieczeństwa (np. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, TEAEs)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		bezpieczeństwa akoramidisu dot. zmodyfikowanej populacji ITT, tj. mITT (N=611).		
<p>RCT AG10-201 (NCT03458130, Judge 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (współpraca na podstawie umowy licencyjnej z Bayer AG na terenie Europy)</p>	<p>Typ: randomizowane badanie II fazy, z grupą kontrolną (RCT)</p> <p>Liczba ośrodków: 13 (USA)</p> <p>Randomizacja: tak, 1:1:1</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepione</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości)</p> <p>Liczba ramion: 3</p> <p>Mediana obserwacji: badanie miało 28-dniowy okres leczenia</p>	<p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> akoramidis w dawce 400 mg (n=16) i 800 mg (n=16) podawany dwa razy dziennie; <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo podawane dwa razy dziennie, n=17 <p>Utracone obserwacje: brak, wszyscy uczestnicy ukończyli badanie</p>	<p>Kryteria włączenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od ≥ 18 do ≤ 90 lat, potwierdzone rozpoznanie ATTR-CM z genotypem transtyretyny dzikiego typu lub wariantu transtyretyny na podstawie + wyniku biopsji endomiokardialnej lub + wyniku scyntygrafii z pirofosforanem technetu, historia niewydolności serca potwierdzona ≥ 1 wcześniejszą hospitalizacją z powodu niewydolności serca lub klinicznymi dowodami niewydolności serca (bez hospitalizacji) wymagającymi leczenia, objawy klasy II-III NYHA, pacjenci w wieku rozrodczym, którzy podejmują stosunki heteroseksualne, muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji, pacjenci poddawani leczeniu farmakologicznemu układu sercowo-naczyniowego muszą (wyj. leki moczopędne) przyjmować stałe dawki przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem; <p>Kryteria wykluczenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ciągu ostatnich 90 dni przed skryningiem: ostry zawał serca, ostry zespół wieńcowy lub rewaskularyzacja, udar mózgu, niestabilność hemodynamiczna oceniona przez badacza jako zbyt ryzykowna, niewydolność nerek: $GFR < 30$ ml/min/1,73 m², znaczne nieprawidłowości w funkcji wątroby (ALT/AST $> 3 \times$ GGN, bilirubina $> 2 \times$ GGN), inne poważne stany kliniczne: AL, przeszczep serca w ciągu najbliższego roku, inne choroby / nieprawidłowe wyniki badań, które według badacza mogą zagrażać bezpieczeństwu lub zakłócić ocenę wyników; przeciwwskazania dot. leków i terapii: nadwrażliwość na badany lek, placebo lub substancje pomocnicze, aktualne leczenie lekami mogącymi wpływać na wynik badania, stosowanie PPI lub antagonistów H2 w wymaganym okresie wyplukania, kobiety w ciąży lub karmiące; wymagane ujemne testy ciążowe przed włączeniem, 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo i tolerancja; <p>Pozostałe (kluczowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka akoramidisu, zmiana stężenia TTR w surowicy, stabilizacja TTR w testach ex vivo (FPE, ang. Fluorescent Probe Exclusion, Western blot)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie jednoramienne AG10-304 (NCT04988386, Judge 2025a, Alexander 2026)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (współpraca na podstawie umowy licencyjnej z Bayer AG na terenie Europy)</p>	<p>Typ: otwarte, jednoramienne badanie przedłużające (ang. open-label extension, OLE) po zakończeniu RCT ATTRibute-CM</p> <p>Liczba ośrodków: 72</p> <p>Randomizacja: nd</p> <p>Zaślepienie: nie, badanie otwarte</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Mediana obserwacji: dane do 12. mies. OLE, co odpowiada 42 mies. od randomizacji w RCT ATTRibute-CM (30 mies. RCT + 12 mies. OLE)</p>	<p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akoramidis w dawce 800 mg podawany dwa razy dziennie N=389, w tym: <ul style="list-style-type: none"> o grupa kontynuująca leczenie akoramidisem, n=263; o grupa przechodząca z placebo na akoramidis, n=126 <p>Grupa kontrolna: nd</p> <p>Utracone obserwacje: brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • udział w innych badaniach klinicznych (możliwe dopuszczenie pacjentów z bad. obserwacyjnych) <p>Kryteria włączenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uczestnicy z objawową ATTR-CM, którzy ukończyli badanie fazy 3 ATTRibute-CM (30 mies. leczenia), • kobiety w wieku rozrodczym podejmujące stosunki heteroseksualne muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję przez cały udział w badaniu i 30 dni po ostatniej dawce (jeśli stosują doustną antykoncepcję, wymagane jest dodatkowe zabezpieczenie; metoda podwójnej bariery jest akceptowalna, chociaż nie uznawana za wysoce skuteczną), • mężczyźni aktywni seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym, którzy nie przeszli wazektomii, muszą stosować podwójną barierę antykoncepcyjną, <p>Kryteria wykluczenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja, udar mózgu lub TIA w ciągu 90 dni przed dniem 1 badania, • niestabilność hemodynamiczna uznana przez badacza za zbyt ryzykowną, • przeszczep serca lub wątroby, albo pacjent znajduje się na liście oczekujących na przeszczep serca (w ostatnim roku), • rozpoznanie AL, ciężka niewydolność nerek: eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (w 27. mies. AG10-301 lub w późniejszym badaniu centralnym), • jakkolwiek przewlekła choroba lub istotne nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zagrażać bezpieczeństwu lub zakłócać przebieg badania, • nadwrażliwość na akoramidis lub składniki preparatu lub pacjent przyjmuje leki zabronione pod koniec AG10-301 lub w dniu 1 AG10-304, • ciąża lub karmienie piersią (u kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest ujemny test ciąży w dniu 1 i na każdej wizycie), • udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed podaniem dawki (poza AG10-301) a udział w badaniach obserwacyjnych/rejestrowych wymaga omówienia z badaczem, • niemożność przestrzegania protokołu badania, np. nadużywanie substancji psychoaktywnych, alkoholizm, zaburzenia psychiczne w wywiadzie; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo i tolerancja; <p>Pozostałe (kluczowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do zgonu z dowolnej przyczyny, • czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, • ocena wpływu akoramidisu na test 6-minutowy marszu, • ocena wpływu akoramidisu na jakość życia związaną ze zdrowiem wg Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS), • ocena wpływu akoramidisu na częstość hospitalizacji związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie jednoramienne AG10-202 (NCT03536767, ab. konf. Masri 2024, Masri 2025, ab. konf. Masri 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eidos Therapeutics, a BridgeBio company (współpraca na podstawie umowy licencyjnej z Bayer AG na terenie Europy)</p>	<p>Typ: otwarte prospektywne i wieloośrodkowe badanie jednoramienne, przedłużona faza badania AG10-201 (NCT03458130)</p> <p>Liczba ośrodków: 9 (USA)</p> <p>Randomizacja: nd</p> <p>Zaślepienie: nie, badanie otwarte</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Liczba ramion: 1</p> <p>Mediana obserwacji: 45 mies. wg Masri 2024 i Masri 2025, data odcięcia danych 6.01.2023</p>	<p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> akoramidis 800 mg podawany 2 razy dziennie N=47 (96% populacji AG10-201) <p>Grupa kontrolna: nd</p> <p>Utracone obserwacje: brak danych</p>	<p>Kryteria włączenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z objawową ATTR-CM, którzy ukończyli badanie fazy II AG10-201, pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku rozrodczym, którzy podejmują stosunki heteroseksualne, muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej metody/metod antykoncepcji; <p>Kryteria wykluczenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> niestabilność hemodynamiczna/ nieprawidłowości w klinicznych badaniach laboratoryjnych, które stanowiłyby zbyt duże ryzyko dla pacjenta, każdy klinicznie istotny, trwający stan chorobowy lub jakiegokolwiek nieprawidłowości lub stan laboratoryjny, który mógłby niekorzystnie wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta, nadwrażliwość na lek badany (AG10), jego metabolity lub substancje pomocnicze, przeszczep serca lub wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego krążenie w ciągu najbliższego roku, aktualne leczenie diflunizalem, tafamidisem, zieloną herbatą, doksycyliną, TUDCA/Ursodiolem, patisiranem, inotersenem lub jakimkolwiek innym badanym lekiem ATTR w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania poprzedniego badanego leku (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed podaniem leku badanego, kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo i tolerancja; <p>Pozostałe (kluczowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka, farmakodynamika
Badania pierwotne dla komparatora				
<p>RCT ATTR-ACT (NCT01994889, Maurer 2017, Maurer 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer, Inc.</p>	<p>Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT)</p> <p>Liczba ośrodków: 48</p> <p>Randomizacja: tak, 2: 1: 2</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości)</p> <p>Liczba ramion: 3</p>	<p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> tafamidis 20mg (n=88 lub 80 mg (n=176) raz dziennie*, populacja ITT: N=264; <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo raz dziennie, populacja ITT: N=177 <p>Utracone obserwacje: brak</p> <p>* Pacjentom, u których wystąpiły AEs związane z leczeniem i które mogły wpłynąć na przestrzeganie schematu dawkowania lub</p>	<p>Kryteria włączenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci między 18 a 90 rokiem życia, kardiomiopatia w przebiegu ATTRwt lub ATTRm potwierdzona obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych, pacjenci bez ATTRm, u których stwierdzono obecność białka prekursorowego transtyretyny na podstawie analizy immunohistochemicznej, scyntyigrafii lub spektrometrii masowej, zajęcie serca potwierdzone za pomocą echokardiografii, grubość przegrody międzykomorowej >12 mm, niewydolnością serca w wywiadzie, z ≥1 wcześniejszą hospitalizacją z ww. powodu lub klinicznie 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych*; <p>Pozostałe (kluczowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmiany wyniku podstawowego w 6MWT, zmiana wyniku KCCQ-OS

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Mediana obserwacji: 30 mies. oraz dodatkowe 60 mies. w ramach przedłużenia</p>	<p>dalszy udział w badaniu, umożliwiono redukcję dawki (80mg na 40mg, a u pozostałych pacjentów podtrzymanie dawki przypisanej podczas randomizacji).</p>	<p>dowodzona niewydolność serca (bez hospitalizacji) z objawami przeciążenia objętościowego lub podwyższonego ciśnienia wewnątrzsercowego wymagająca leczenia lekiem moczopędnym,</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom NT-proBNP \geq 600 pg na mililitr, • wynik testu 6MWT przekraczający 100 m; <p>Kryteria wykluczenia, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność serca o podłożu innym niż ATTR-CM, • niewydolność serca klasy IV w skali NYHA lub AL, • przebyty przeszczep wątroby/serca, • urządzenie wspomagające pracę serca, • wcześniejsze leczenie tafamidem, • eGFR $<$25 ml/min na 1,73 m² powierzchni ciała, • poziom aminotransferaz wątrobowych przekraczający 2-krotność górnej granicy zakresu referencyjnego, • poważne niedożywienie (mBMI) $<$600, • przyjmowanie NLPZ, taurourodeoksychołanu, doksycykliny, blokerów kanału wapniowego lub naporstnicy. 	<p>* Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wykonano metodą Finkelsteina-Schoenfelda. Porównanie par odbywało się w sposób zhierarchizowany, z wykorzystaniem zgonów z dowolnej przyczyny, a następnie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdy nie można było różnicować pacjentów na podstawie śmiertelności. Każdy pacjent w badaniu klinicznym został porównywany, z każdym innym pacjentem, w każdej stratyfikowanej puli. Pacjentów stratyfikowano wg klasyfikacji NYHA (klasa I lub II vs. klasa III) i statusu TTR (wariant vs. typ dziki), uzyskując 4 pule stratyfikacji. Przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby czy wszczepienie wspomagającego pracę serca urządzenia traktowano jako śmierć.</p>

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w AKL wnioskodawcy, Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji oraz Aneks 12. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatora.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa dla terapii akoramidisem w leczeniu chorych z ATTR-CM, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library z datą odcięcia: 25 czerwca 2025 r. Przeszukano również strony wybranych agencji HTA i rejestracyjnych (data odcięcia: 24 lipca 2025 r.), rejestry badań klinicznych (data odcięcia: 1 lipca 2025 r.), oraz bibliografię odnalezionych doniesień pierwotnych/wtórnych. W wyniku odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych analizy, wnioskodawca uzupełnił przegląd systematyczny o najnowsze publikacje dot. wnioskowanego wskazania i technologii medycznej.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy RCT za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2) oraz badań jednoramiennych za pomocą skali NICE. Zgodnie z oceną wnioskodawcy wg Cochrane RoB-2, RCT ATTRibute-CM charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast RCT AG10-201 – nieznanym ryzykiem ze względu na brak szczegółowego opisu metody randomizacji (pewne zastrzeżenia). Z kolei, jakość obu badań jednoramiennych oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (odjęto punkt za brak informacji, czy pacjenci byli rekrutowani do badania w sposób konsekwentny).

Opracowania wtórne zostały ocenione zgodnie z narzędziem AMSTAR-2, głównie jako niskiej jakości (Facin 2025) lub krytycznie niskiej jakości (Antonopoulos 2025, Autherith 2025, Faria 2024, Rehman 2024).

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

- w badaniu ATTRibute-CM 14,9% pacjentów w grupie akoramidisu oraz 22,8% pacjentów w grupie placebo otrzymało również tafamidis. Mediana czasu do rozpoczęcia stosowania tafamidisu wyniosła 17,8 miesiąca oraz 16,1 miesiąca, a mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 11,6 miesiąca oraz 10,8 miesiąca wśród osób stosujących odpowiednio akoramidis oraz placebo;
- badanie RCT, ATTR-ACT, włączone w przeglądzie badań dla komparatora, charakteryzuje się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego ze względu na brak zaślepienia oceny efektów oraz niekompletne dane zaadresowane – różnica w odsetkach pacjentów utraconych z obserwacji między badanymi grupami >10%;
- badanie NCT03458130 miało krótki horyzont czasowy – 28 dni;
- sponsorowanie badań zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatora przez ich producentów – obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich analizowanych produktów, nie powinno mieć dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z komparatorem, dla porównania akoramidisu i tafamidisu możliwe było wyłącznie wykonanie porównania pośredniego (duża niepewność wnioskowania);
- zidentyfikowana heterogeniczność między badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim (wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością);
- różnica w okresach, w których przeprowadzono badania umożliwiające wykonanie porównania pośredniego (m.in. inny rodzaj metod stosowanych do rozpoznania ATTR-CM i momentu na jakim etapie choroba zostaje zdiagnozowana, zmiana postępowania medycznego związanego z leczeniem ATTR-CM);
- mała liczba włączonych badań dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa akoramidisu (jedno RCT 3 fazy nieznanego jakości, ale analizowano wyniki dla 632 pacjentów; dodatkowo RCT 2 fazy i 2 badania jednoramiennie oceniające bezpieczeństwo wnioskowanej technologii);

- brak badań dla skuteczności praktycznej akoramidisu (technologia nowo zarejestrowana).

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie bezpośrednio wnioskowanej technologii z tafamidisem. Przedstawiono natomiast wyniki porównań pośrednich metodą Buchera z wykorzystaniem danych zawartych w badaniu rejestracyjnym akoramidisu – RCT ATTRibute-CM (akoramidis vs placebo) oraz w badaniu dla komparatora – RCT ATTR-ACT (tafamidis vs placebo). Interpretując wyniki ww. porównań należy mieć na uwadze charakterystyczne ograniczenia analizy pośredniej Buchera, wynikające m.in. z braku bezpośredniego badania *head-to-head* oraz potencjalnych różnic między badaniami ATTRibute-CM i ATTR-ACT w populacji, sposobie raportowania TEAEs i czasie prowadzenia badań.

Należy również zwrócić uwagę, że w przypadku uwzględnionego w ramach porównań pośrednich badania ATTRibute-CM, protokół badania dopuszczał po 12 mies. leczenia włączenie tafamidisu. Decyzja o rozpoczęciu tafamidisu zależała od badacza. Ok. 18% wszystkich uczestników badania (107 na 611 pacjentów) otrzymywało również tafamidis niezależnie od stosowanej już interwencji (mediana ekspozycji na leczenie: 11,4 mies.). Część pacjentów otrzymywała dwa aktywne stabilizatory TTR jednocześnie (akoramidis i tafamidis), co może utrudniać przypisanie efektu klinicznego wyłącznie akoramidisowi. Ponadto, wyższe zastosowanie tafamidisu w grupie placebo może zaniżyć obserwowaną różnicę skuteczności między analizowanymi grupami (n=61, ok. 15% pacjentów w grupie akoramidisu vs n= 46, ok. 23% w grupie placebo). Kwestia ta może zaburzyć porównywalność między ramionami badań w przypadku porównań pośrednich, co może prowadzić do zwiększonej niepewności analizy.

Nie odnaleziono też rzeczywistych danych klinicznych potwierdzających skuteczność praktyczną akoramidisu we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa **akoramidisu względem aktualnego komparatora, tj. tafamidisu** w ramach leczenia dorosłych chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM). W związku z brakiem danych bezpośrednio porównujących ww. technologie, wnioskodawca opracował **porównanie pośrednie metodą Buchera** na podstawie RCT ATTRibute-CM (dla akoramidis vs placebo) i RCT ATTR-ACT (dla tafamidis [wyniki dla połączonych dawek] vs placebo). W wyniku przeprowadzonej analizy heterogeniczności ww. badań, przedstawiono wyniki porównania z uwzględnieniem punktów końcowych: hierarchiczna ocena skuteczności (zgonu z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych), zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT), zmiana w wyniku kwestionariusza KCCQ-OS (jakość życia), profil bezpieczeństwa.

Uzupełniająco w AKL wnioskodawcy, w rozdz. 8 przedstawiono wyniki RCTs dla porównania akoramidisu z placebo i badań jednoramiennych dot. głównie bezpieczeństwa akoramidisu. W badaniu **ATTRibute-CM** (okres obserwacji 30 mies.) wykazano **istotnie statystycznie niższą u pacjentów stosujących akoramidis częstość występowania ciężkiego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia** (TEAE; OR=0,71; 95%CI: 0,51; 1,00; p=0,0475 – wynik na granicy istotności), **hospitalizacji z powodu TEAE** (OR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,92; p=0,0145), **zaburzeń serca** (OR=0,56; 95%CI: 0,40; 0,79; p=0,0011; w tym niewydolności serca), **duszności** (OR=0,60; 95%CI: 0,38; 0,95; p=0,0274) czy **wysięku opłucnowego** (OR=0,41; 95%CI: 0,18; 0,93; p=0,0326) oraz **obrzęku obwodowego** (ang. peripheral swelling; OR=0,24; 95%CI: 0,09; 0,60; p=0,0023). Z kolei w przypadku występowania dowolnego TEAE związanego z leczeniem (OR=2,45; 95%CI: 1,25; 4,81; p=0,0093), bólu w górnej części brzucha (OR=4,01; 95%CI: 1,19; 13,50; p=0,0251) oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi (OR=3,41; 95%CI: 1,17; 9,89; p=0,0242) wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących akoramidis vs placebo. Odsetek zgonów z powodu jakiegokolwiek TEAEs wyniósł ponad 14% w grupie akoramidisu vs ok. 17% - placebo (nieistotny statystycznie OR=0,81; 95%CI: 0,51; 1,27; p=0,3539).

Profil ten był zbliżony do danych RCT AG10-201 z niską liczebnością próby i różnym dawkowaniem akoramidisu 400 mg i 800 mg.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa, na podstawie badań jednoramiennych przedłużonej fazy (AG10-304 – 42 mies. oraz AG10-202 – 45 mies.), **w dłuższym horyzoncie czasowym nie wykazała nowych, istotnych klinicznie TEAEs w porównaniu do profilu bezpieczeństwa** na podstawie badań randomizowanych.

Szczegółowe informacje – podrozdział 8.33, AKL wnioskodawcy.

Ww. wyniki znajdują również **potwierdzenie w opracowaniach wtórnych** wskazanych przez wnioskodawcę, gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo aktualnych metod leczenia w ATTR-CM, w tym akoramidisu (Antonopoulos 2025, Autherith 2025, Facin 2025, Faria 2024, Rehman 2024).

Szczegółowe informacje – podrozdział 2.2.4, AKL wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności akoramidis vs tafamidis

Hierarchiczna ocena skuteczności (zgonu z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych)

Dane w zakresie hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny i częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w analizowanych RCTs ATTRibute-CM i ATTR-ACT umożliwiły wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera, akoramidisu z tafamidisem w zakresie danego, pierwszorzędnego punktu końcowego.

Wynik oszacowanej miary efektu, w postaci współczynnika wygranych¹ (WR) dla porównania **akoramidis vs tafamidis, nie osiągnął istotności statystycznej** (WR=0,88; 95%CI: 0,58; 1,33; p=0,5527). Wykonane porównanie pośrednie metodą Buchera pokazuje zatem **nieistotny statystycznie trend, który nie może być interpretowany jako przewaga któregośkolwiek leku** (mimo że w hierarchicznym porównaniu akoramidis „wygrywał” rzadziej niż tafamidis; WR<1).

¹ Współczynnik wygranych (WR, ang. win ratio) porównuje wynik pacjenta otrzymującego jeden lek z wynikiem pacjenta z grupy porównawczej, w sposób hierarchiczny, np. najpierw porównuje się zgony, jeśli brak różnicy – hospitalizacje, a później kolejne poziomy, jeśli są uwzględnione.

Szczegółowe wyniki, wraz z wynikami WR dla poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą Buchera znajdują w tabeli poniżej.

Tabela 7. Hierarchiczna ocena skuteczności pierwszorzędowego punktu końcowego w ramach porównania pośredniego metodą Buchera akoramidisu z tafamidem oraz w badaniach ATTRibute-CM i ATTR-ACT

Porównanie	Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [mies.]	WR (95% CI), p
bezpośrednie: akoramidis vs placebo	zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, NT-proBNP, 6MWT	ATTRibute-CM	30	1,8 (1,4; 2,2), <0,001
	zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, 6MWT	ATTRibute-CM	30	1,4 (1,1; 1,8)
	zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	ATTRibute-CM	30	1,5 (1,1; 2,0)
bezpośrednie: tafamidis vs placebo	zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	ATTR-ACT	30	1,7 (1,3; 2,3), <0,001
pośrednie: akoramidis vs tafamidis	zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	analiza pośrednia metodą Buchera	-	0,88 (0,58; 1,33), 0,5527

Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

6MWT, test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*); CI, przedział ufności; NT-proBNP, N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; p, wartość p; WR, współczynnik wygranych (ang. *win ratio*)

Nie uzyskano również istotnych statystycznie różnic dla porównania akoramidisu z tafamidem w zakresie zgonu z dowolnej przyczyny (OR=1,23; 95%CI: 0,70; 2,18; p=0,4734) i hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR=0,68; 95%CI: 0,40; 1,15; p=0,1508) analizowanych osobno.

Zmiana wyniku 6-MWT²

Wynik oszacowanej miary efektu, tj. różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) dla porównania akoramidis vs tafamidis, wskazuje na istotnie statystycznie lepszy wynik testu 6-minutowego marszu (6-MWT) w grupie tafamidisu niż w grupie akoramidisu (LSMD = -36,08; 95%CI: -62,00; -10,16; p=0,0064). Wynik testu 6-MWT jest czułym wskaźnikiem wydolności funkcjonalnej w ATTR-CM. Różnica ponad 36 m może mieć znaczenie kliniczne w praktyce, gdyż odzwierciedla lepszą tolerancję wysiłku³. Należy jednak pamiętać, że ze względu na heterogeniczność badań włączonych do porównania pośredniego, w tym różne progi dystansu pokonanego w teście 6-MWT w ramach kwalifikacji do badań, należy ten wynik traktować z ostrożnością.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zmiana wyniku 6-MWT w ramach porównania pośredniego metodą Buchera akoramidisu z tafamidem oraz w badaniach ATTRibute-CM i ATTR-ACT

Porównanie	Źródło	Okres obserwacji [mies.]	LSMD (95% CI), p
bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	39,60 (21,10; 58,20); <0,001
bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	75,68 (57,57; 93,79); <0,001
pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-36,08 (-62,00; -10,16); 0,0064

Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

6MWT, test 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*); CI, przedział ufności; LSMD, różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); p, wartość p

² 6-MWT (6-Minute Walk Test) to test wysiłkowy, którego celem jest ocena dystansu, jaki pacjent jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut marszu na płaskiej, twardej nawierzchni. Test odzwierciedla funkcjonalną wydolność fizyczną pacjenta w chorobach serca i płuc, pozwala monitorować przebieg choroby i oceniać leczenie. Wynik porównuje się z normami populacyjnymi, które zależą od wieku, płci i wzrostu.

³ W ramach opracowania Agencji OT.423.1.50.2023 istotność kliniczną wyników określono na podstawie publikacji Bohannon 2016, gdzie średnie wyjściowe wartości 6MWT wahały się od 295 m do 551 m. Na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy wykazali, że zmiana o 14 do 30,5 m może być klinicznie istotna w wielu grupach pacjentów. Z kolei wnioski pochodzące z publikacji dot. kompleksowej oceny znaczenia testu 6-MWT w dużej populacji pacjentów z ATTR wskazują, że bezwzględne (>35 m) oraz względne (>5%) spadki dystansu 6MWT po roku były niezależnie związane ze śmiertelnością w tej grupie badanych a łączenie pogorszenia wyniku 6MWT z ustalonymi wskaźnikami progresji choroby umożliwia dokładniejsze określanie ryzyka i może być bardzo istotne zarówno w praktyce klinicznej, jak i jako punkt końcowy badania.

Jakość życia: zmiana w wyniku kwestionariusza KCCQ-OS⁴

W porównaniu pośrednim akoramidisu z tafamidem **nie stwierdzono żadnych statystycznie istotnych różnic w zakresie jakości życia pacjentów z ATTR-CM**, mierzonej kwestionariuszem KCCQ-OS. Wynik oszacowanej miary efektu, tj. różnicy średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) nie osiągnął istotności statystycznej (LSMD = -3,71, 95%CI: -9,47; 2,05; p=0,2066).

Tabela 9. Zmiana wyniku KCCQ-OS w ramach porównania pośredniego metodą Buchera akoramidisu z tafamidem oraz w badaniach ATTRibute-CM i ATTR-ACT

Porównanie	Źródło	Okres obserwacji [mies.]	LSMD (95% CI), p
bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	9,94 (5,97; 13,91), <0,001
bezpośrednie: tafamid vs placebo	ATTR-ACT	30	13,65 (9,48; 17,82), <0,001
pośrednie: akoramidis vs tafamid	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-3,71 (-9,47; 2,05), 0,2066

Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką. CI, przedział ufności; LSMD, różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; p, wartość p

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa akoramidis vs tafamid

Analiza bezpieczeństwa dla porównania akoramidis vs tafamid została przygotowana dla punktów końcowych: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), ciężkie TEAEs, przerwanie leczenia z powodu TEAEs oraz dla najczęstszych TEAEs ($\geq 5\%$ zdarzeń) wymienionych zgodnie z terminologią MedDRA ver. 24.1. Część punktów końcowych analizowanych w RCT ATTRibute-CM nie została poddana analizie w RCT ATTR-ACT, dlatego też nie przeprowadzono dla nich porównań pośrednich metodą Buchera.

Dostępne dane w ramach porównań pośrednich metodą Buchera wskazują, że akoramidis i tafamid charakteryzują się zbliżonym ogólnym profilem bezpieczeństwa (np. porównywalne odsetki TEAEs, w większości nieistotne statystycznie OR), jednak różnią się charakterem poszczególnych kategorii TEAEs.

Akoramidis zdaje się mieć korzystniejszy profil w zakresie zdarzeń sercowych (rzadziej występujące zaburzenia serca ogółem, OR=0,56; 95%CI: 0,33; 0,96; p=0,0348), natomiast tafamid prezentuje bardziej korzystny profil w obszarze przewodu pokarmowego (biegunka występująca ponad 3-krotnie częściej w grupie akoramidisu, OR=3,29; 95%CI: 1,50; 7,22; p=0,003), zaburzeń układu nerwowego (blisko 2 razy częściej w grupie akoramidisu; OR=1,77; 95%CI: 1,06; 2,95; p=0,0279), ryzyka dny moczanowej (OR=2,34; 95%CI: 1,05; 5,23; p=0,0376) oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych (OR=1,83, 95%CI: 1,07; 3,11; p=0,0264).

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane (AEs) w ramach porównania pośredniego metodą Buchera akoramidisu z tafamidem oraz w badaniach ATTRibute-CM i ATTR-ACT

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło	OB [mies.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR (95% CI), p
AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	413/421 (98)	206/211 (98)	1,25 (0,40; 3,88), 0,6956
	bezpośrednie: tafamid vs placebo	ATTR-ACT	30	260/264 (98)	175/177 (99)	0,74 (0,13; 4,10), 0,7331
	pośrednie: akoramidis vs tafamid	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,69 (0,21; 13,33), 0,6189
ciężkie TEAEs	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	157/421 (37)	96/211 (45)	0,71 (0,51; 1,00), 0,0475
	bezpośrednie: tafamid vs placebo	ATTR-ACT	30	164/264 (62)	114/177 (64)	0,91 (0,61; 1,35), 0,6260
	pośrednie: akoramidis vs tafamid	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,78 (0,46; 1,31), 0,3502

⁴ KCCQ-OS (Overall Summary score) to ogólny wynik kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire obejmujący kluczowe aspekty zdrowia i jakości życia pacjentów z kardiomiopatią, w tym: ograniczenia fizyczne, częstość i nasilenie objawów, stabilność objawów, jakość życia ogółem, ograniczenia społeczne. Wynik mieści się w zakresie 0-100, gdzie wyższa wartość oznacza lepszy stan zdrowia.

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło	OB [mies.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR (95% CI), p
przerwanie leczenia z powodu TEAEs	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	39/421 (9)	18/211 (9)	1,09 (0,61; 1,96), 0,7617
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	56/264 (21)	51/177 (29)	0,67 (0,43; 1,03), 0,0688
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,63 (0,78; 3,37), 0,1907
Najczęstsze TEAEs* dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego:						
zaburzenia serca ogółem	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	230/421 (55)	144/211 (68)	0,56 (0,40; 0,79), 0,0011
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	185/264 (70)	124/177 (70)	1,00 (0,66; 1,52), 0,9965
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,56 (0,33; 0,96), 0,0348
niewydolność serca	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	101/421 (24)	83/211 (39)	0,49 (0,34; 0,69), 0,0001
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	76/264 (29)	60/177 (34)	0,79 (0,52; 1,19), 0,2551
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,62 (0,36; 1,07), 0,0856
migotanie przedsionków	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	70/421 (17)	46/211 (22)	0,72 (0,47; 1,08), 0,1140
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	51/264 (19)	33/177 (19)	1,04 (0,64; 1,70), 0,8597
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,69 (0,36; 1,32), 0,2613
zakażenia ogółem i zakażenia pasożytnicze	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	246/421 (58)	116/211 (55)	1,15 (0,82; 1,61), 0,4076
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	165/264 (62)	109/177 (62)	1,04 (0,70; 1,54), 0,8455
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,11 (0,66; 1,86), 0,7041
zakażenie dróg moczowych	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	51/421 (12)	28/211 (13)	0,90 (0,55; 1,48), 0,6786
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	25/264 (9)	27/177 (15)	0,58 (0,33; 1,04), 0,0671
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,55 (0,73; 3,31), 0,2558
zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	221/421 (52)	98/211 (46)	1,27 (0,91; 1,77), 0,1518
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	135/264 (51)	100/177 (56)	0,81 (0,55; 1,18), 0,2690
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,57 (0,95; 2,60), 0,0817
zaparcia	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	52/421 (12)	32/211 (15)	0,79 (0,49; 1,27), 0,3265
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	40/264 (15)	30/177 (17)	0,88 (0,52; 1,47), 0,6128
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,90 (0,44; 1,82), 0,7641

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło	OB [mies.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR (95% CI), p
biegunka	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	49/421 (12)	16/211 (8)	1,61 (0,89; 2,90), 0,1161
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	32/264 (12)	39/177 (22)	0,49 (0,29; 0,82), 0,0061
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	3,29 (1,50; 7,22), 0,003
mdłości	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	24/421 (6)	11/211 (5)	1,10 (0,53; 2,29), 0,8006
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	29/264 (11)	36/177 (20)	0,48 (0,28; 0,82), 0,0074
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	2,29 (0,92; 5,68), 0,0734
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	184/421 (44)	83/211 (39)	1,20 (0,85; 1,68), 0,2946
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	129/264 (49)	85/177 (48)	1,03 (0,71; 1,51), 0,8625
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,17 (0,70; 1,94), 0,5559
zaburzenia układu nerwowego ogółem	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	182/421 (43)	77/211 (36)	1,33 (0,94; 1,86), 0,1048
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	121/264 (46)	94/177 (53)	0,75 (0,51; 1,09), 0,1345
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,77 (1,06; 2,95), 0,0279
zawroty głowy	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	46/421 (11)	23/211 (11)	1,00 (0,59; 1,70), 0,9921
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	42/264 (16)	37/177 (21)	0,72 (0,44; 1,17), 0,1811
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,39 (0,68; 2,85), 0,3715
zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	149/421 (35)	85/211 (40)	0,81 (0,58; 1,14), 0,2300
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	119/264 (45)	110/177 (62)	0,50 (0,34; 0,74), 0,0005
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,62 (0,97; 2,71), 0,0664
dna moczanowa	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	47/421 (11)	17/211 (8)	1,43 (0,80; 2,56), 0,2240
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	28/264 (11)	29/177 (16)	0,61 (0,35; 1,06), 0,0783
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	2,34 (1,05; 5,23), 0,0376
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	146/421 (35)	86/211 (41)	0,77 (0,55; 1,08), 0,1353
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	124/264 (47)	111/177 (63)	0,53 (0,36; 0,78), 0,0012
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,45 (0,87; 2,43), 0,1537
duszność	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	52/421 (12)	40/211 (19)	0,60 (0,38; 0,95), 0,0274

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło	OB [mies.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR (95% CI), p
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	50/264 (19)	55/177 (31)	0,52 (0,33; 0,81), 0,0036
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,15 (0,61; 2,19), 0,6619
kaszel	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	32/421 (8)	18/211 (9)	0,88 (0,48; 1,61), 0,6831
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	37/264 (14)	30/177 (17)	0,80 (0,47; 1,35), 0,4007
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,10 (0,49; 2,45), 0,816
wysięk opłucnowy	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	11/421 (3)	13/211 (6)	0,41 (0,18; 0,93), 0,0326
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	26/264 (10)	32/177 (18)	0,50 (0,28; 0,86), 0,0134
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,82 (0,30; 2,22), 0,6957
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	144/421 (34)	79/211 (37)	0,87 (0,62; 1,23), 0,4221
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	143/264 (54)	103/177 (58)	0,85 (0,58; 1,25), 0,4043
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,02 (0,61; 1,71), 0,9294
zmęczenie	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	42/421 (10)	26/211 (12)	0,79 (0,47; 1,33), 0,3702
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	45/264 (17)	33/177 (19)	0,90 (0,55; 1,47), 0,6664
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,88 (0,43; 1,80), 0,7211
obrzęk obwodowy (ang. edema peripheral)	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	33/421 (8)	25/211 (12)	0,63 (0,37; 1,09), 0,1019 ^a
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	47/264 (18)	31/177 (18)	1,02 (0,62; 1,68), 0,9379
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,62 (0,30; 1,29), 0,1988
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	137/421 (33)	81/211 (38)	0,77 (0,55; 1,09), 0,1452
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	107/264 (41)	66/177 (37)	1,15 (0,77; 1,70), 0,4944
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,67 (0,40; 1,13), 0,1329
zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	142/421 (34)	64/211 (30)	1,17 (0,82; 1,67), 0,3904
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	83/264 (31)	74/177 (42)	0,64 (0,43; 0,95), 0,0262
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,83 (1,07; 3,11), 0,0264
zmiana parametrów badań	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	127/421 (30)	68/211 (32)	0,91 (0,64; 1,30), 0,5968 ^b
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	104/264 (39)	85/177 (48)	0,70 (0,48; 1,03), 0,0731

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło	OB [mies.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR (95% CI), p
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,30 (0,77; 2,19), 0,3235
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	108/421 (26)	53/211 (25)	1,03 (0,70; 1,50), 0,8843
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	76/264 (29)	51/177 (29)	1,00 (0,66; 1,52), 0,9953
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,03 (0,59; 1,81), 0,9183
zaburzenia naczyniowe	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	88/421 (21)	49/211 (23)	0,87 (0,59; 1,30), 0,5046
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	66/264 (25)	46/177 (26)	0,95 (0,61; 1,47), 0,8151
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,92 (0,51; 1,65), 0,7705
zaburzenia psychiczne	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	57/421 (14)	39/211 (19)	0,69 (0,44; 1,08), 0,1037
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	64/264 (24)	42/177 (24)	1,03 (0,66; 1,61), 0,9015
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,67 (0,36; 1,26), 0,2146
zaburzenia krwi i układu limfatycznego	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	61/421 (14)	29/211 (14)	1,06 (0,66; 1,71), 0,8004
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	36/264 (14)	24/177 (14)	1,01 (0,58; 1,75), 0,9815
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,05 (0,51; 2,18), 0,8966
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	54/421 (13)	36/211 (17)	0,72 (0,45; 1,13), 0,1520
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	29/264 (11)	13/177 (7)	1,56 (0,79; 3,08), 0,2046
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,46 (0,20; 1,05), 0,0651
zaburzenia oka	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	46/421 (11)	26/211 (12)	0,87 (0,52; 1,46), 0,6027
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	42/264 (16)	23/177 (13)	1,27 (0,73; 2,19), 0,3981
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,69 (0,32; 1,46), 0,3253
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	28/421 (7)	23/211 (11)	0,58 (0,33; 1,04), 0,0669
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	39/264 (15)	23/177 (13)	1,16 (0,67; 2,02), 0,5987
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,50 (0,23; 1,11), 0,0879
zaburzenia ucha i błędnika	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRibute-CM	30	22/421 (5)	10/211 (5)	1,11 (0,51; 2,39), 0,7927
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	18/264 (7)	10/177 (6)	1,22 (0,55; 2,71), 0,6223
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	0,91 (0,30; 2,76), 0,8675

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło	OB [mies.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR (95% CI), p
zaburzenia endokrynolog.	bezpośrednie: akoramidis vs placebo	ATTRIBUTE-CM	30	22/421 (5)	9/211 (4)	1,24 (0,56; 2,74), 0,5987
	bezpośrednie: tafamidis vs placebo	ATTR-ACT	30	22/264 (8)	16/177 (9)	0,91 (0,47; 1,80), 0,7956
	pośrednie: akoramidis vs tafamidis	analiza pośrednia metodą Buchera	-	-	-	1,36 (0,48; 3,85), 0,5597

Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione **pogrubioną** czcionką.

* TEAEs o częstości występowania $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup terapeutycznych wg RCT ATTRIBUTE-CM.

a) OR wyliczony dla obrzęku obwodowego (edema peripheral) kwalifikowanego przez badacza wg MedDRA. W badaniu odniesiono się również do innego terminu peripheral swelling, który w praktyce klinicznej oznacza to samo, jednak różnica wynika z rodzaju zgłoszenia, w tym przypadku zgłoszenie przez pacjenta oznaczające opuchnięcie/obrzęk w obrębie kończyn. W zakresie tego punktu końcowego w RCT ATTRIBUTE-CM odnotowano istotny statystycznie OR=0,24; 95%CI: 0,09; 0,60; p=0,0023.

b) O ile wynik dla zmiany parametrów badań ogółem w RCT ATTRIBUTE-CM był nieistotny statystycznie dla porównania akoramidisu z placebo, to dla TEAEs w postaci zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi odnotowano istotny statystycznie OR = 3,41 (95%CI: 1,17; 9,89), p=0,0242.

AEs, zdarzenia niepożądane; CI, przedział ufności; OB, okres obserwacji; OR, iloraz szans; p, wartość p; TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności objęcia produktu leczniczego Beyontra (akoramidis) finansowaniem w ramach programu lekowego B.162, w leczeniu pacjentów od 18 roku życia z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej.

Wnioskodawca porównał stosowanie akoramidisu i tafamidisu (lek Vyndaqel) techniką analizy minimalizacji kosztów, z uwagi na wykazany w porównaniu pośrednim brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej leków. Przyjęto perspektywę NFZ (tożsamą ze wspólną) oraz jednoroczny horyzont czasowy. Założono jednakowy czas trwania terapii. Koszty w skali roku naliczono jako iloraz liczby dni w roku i kosztu jednego dnia terapii. Nie uwzględniono stanów zdrowia oraz śmiertelności pacjentów z dowolnej przyczyny.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych leków, pomijając koszty diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, dalszego leczenia oraz koszty opieki terminalnej.

5.1.3. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	akoramidis	tafamidis
Bez RSS		
Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Roczny koszt inkrementalny [zł]	-	235 489,09
Z RSS		
Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Roczny koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie akoramidisu w miejsce tafamidisu jest droższe w skali roku o 235 489,09 zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS i [redacted] zł z RSS.

5.1.4. Wyniki analizy progowej

CZN leku Beyontra, przy której koszt terapii lekiem Beyontra nie jest wyższy od kosztu terapii lekiem Vyndaqel wynosi 13 104,45 zł. [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości. W piśmie dot. niespełnienia przez złożone analizy wymagań minimalnych analitycy Agencji zawarli prośbę o przedstawienie analizy wrażliwości, jednak nie została ona uwzględniona w zaktualizowanych materiałach wnioskodawcy.

5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 12. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Patrz rozdział 5.2.1 Ocena analizy ekonomicznej
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Patrz rozdział 5.2.1 Ocena analizy ekonomicznej
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	NIE	Patrz rozdział 5.2.1 Ocena analizy ekonomicznej

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- nieuwzględnienie śmiertelności pacjentów, długości trwania terapii i możliwości zmiany leczenia z tafamidisu na akoramidis;
- brak możliwości odniesienia wyników i metodologii analizy do analiz HTA lub analiz ekonomicznych przeprowadzonych w innych krajach (w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego dokumentu z właściwą analizą dla populacji pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej).

Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że przyjęta technika analityczna, tj. analiza minimalizacji kosztów, powinna być stosowana wyłącznie, jeśli wykazano równorzędność efektów zdrowotnych porównywanych terapii. W opinii analityków Agencji, wobec niejednoznacznych wyników porównania akoramidisu i tafamidisu oraz ograniczeń wykorzystanej metody Buchera, wyniki analizy minimalizacji kosztów należy traktować z ostrożnością. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016, preferowaną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości, uzasadniając to jej spodziewaną niską wartością informacyjną (nie zidentyfikowano parametrów mogących istotnie wpłynąć na wyniki analizy podstawowej) oraz bardzo prostą konstrukcją modelu. Nie przeprowadzono także walidacji zewnętrznej i konwergencji, deklarując brak odnalezienia publikacji i modeli pozwalających na ich przeprowadzenie.

Przyjęte w analizie założenia (roczny horyzont, brak uwzględnienia śmiertelności, zakończenia leczenia lub zmiany leku z tafamidisu na akoramidis lub odwrotnie) nie odpowiadają zapisom proponowanego programu lekowego oraz nie pozwalają na właściwe ujęcie wpływu tych czynników na koszty inkrementalne.

Wnioskodawca nie uwzględnił zróżnicowania czasu terapii, wskazując na jednakowy schemat dawkowania obu leków i zakładając brak różnic w przestrzeganiu planu leczenia (*compliance*). Zgodnie z informacjami zawartymi we właściwych ChPL, akoramidis (Beyontra) przyjmuje się dwa razy na dobę, po dwie tabletki, natomiast tafamidis (Vyndaqel) - raz na dobę po jednej kapsułce. Wydaje się, że opisane wyżej założenie – szczególnie biorąc pod uwagę obciążenie chorobą i zaawansowany wiek części chorych – jest nieuzasadnione, a jego przyjęcie obniża wiarygodność przeprowadzonej analizy.

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tożsamą z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego w klasie I-II NYHA.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie ekstrapolacji danych dot. liczby pacjentów leczonych tafamidem w programie Pfizer CARES, wykazanego w ww. programie odsetka chorych w klasie I-II NYHA (dane zawarte w publikacji Sobczyńska-Kilias 2023) oraz [REDACTED]. W wariantcie podstawowym analizy wyznaczono liczebność populacji docelowej jako ekstrapolowane dla lat 2026-2027 dane o liczebności wg Sobczyńska-Kilias 2023 z uwzględnieniem [REDACTED].

Udziały w rynku

W wariantcie podstawowym analizy, zgodnie z informacjami uzyskanymi [REDACTED] przyjęto, że udział [REDACTED] w rozważanym wskazaniu wyniesie [REDACTED].

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty uznane za różnicujące, tj. koszty porównywanych leków.

Komentarz analityków Agencji

Podczas weryfikacji modelu wnioskodawcy analitycy Agencji zidentyfikowali w przedłożonym arkuszu kalkulacyjnym dwukrotnie powtórzony błąd formuły, skutkujący przypisaniem pacjentom włączonym do terapii dwunastego miesiąca I i II roku analizy po 0 dni długości trwania terapii, a tym samym pominięcia kosztów generowanych w ciągu 2 miesięcy leczenia. Wszystkie przedstawione poniżej wyniki uzyskano po poprawieniu opisanego błędu.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy) – oszacowania wnioskodawcy, prawidłowy czas naliczania kosztów [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Beyontra	0			
Koszty leku Vyndaqel	4 155 267,50	12 321 205,27	4 155 267,50	12 321 205,27
Koszty sumaryczne	4 155 267,50	12 321 205,27	4 155 267,50	12 321 205,27
Scenariusz nowy				
Koszty leku Beyontra	■	■	■	■
Koszty leku Vyndaqel	2 077 633,75	6 160 602,64	2 077 633,75	6 160 602,64
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	■	■	2 678 688,28	7 942 850,40

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Beyontra w wariantcie podstawowym spowoduje ■ wydatków NFZ ■, a w wariantcie bez RSS wzrost wydatków NFZ o 2,68 mln zł w I roku i 7,94 mln zł w II roku obowiązywania decyzji.

Minimalny/maksymalny wariant analizy podstawowej

Skrajne warianty analizy wpływu na budżet oszacowano na podstawie założeń dot. wielkości populacji docelowej opartych na ekstrapolowanej liczbie pacjentów podanej w publikacji Sobczyńska-Kilias 2023 z uwzględnieniem odsetka pacjentów w klasie I-II NYHA wskazanym w ww. publikacji (wariant minimalny) oraz ■

Tabela 15. Założenia dot. liczebności populacji docelowej w wariantach skrajnych

Wariant	Źródło danych	Liczba pacjentów leczonych akoramidisem	
		I rok	II rok
minimalny	Sobczyńska-Kilias 2023	35	39
■	■	■	■

Refundacja akoramidisu z uwzględnieniem proponowanego RSS spowoduje [redacted] wydatków NFZ w wariantcie [redacted] obowiązywania decyzji, a w wariantcie maksymalnym – [redacted]. W wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną odpowiednio o 2,23 mln zł w I roku i 6,61 mln zł w II roku refundacji w wariantcie minimalnym oraz 3,19 mln zł i 12,26 mln zł w wariantcie maksymalnym.

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym oraz maksymalnym, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy oraz skrajne) – oszacowania wnioskodawcy, prawidłowy czas naliczania kosztów [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący – koszty sumaryczne				
Minimalny	3 462 722,91	10 251 181,90	3 462 722,91	10 251 181,90
Podstawowy	4 155 267,50	12 321 205,27	4 155 267,50	12 321 205,27
Maksymalny	4 946 747,02	19 025 950,08	4 946 747,02	19 025 950,08
Scenariusz nowy – koszty sumaryczne				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leku Beyontra				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	2 232 240,23	6 608 412,29
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	2 678 688,28	7 942 850,40
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	3 188 914,61	12 265 056,21

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości – w ramach dwóch scenariuszy – testowano wpływ zmiany [redacted]. Obliczenia uwzględniające oba scenariusze przeprowadzono dla wariantu podstawowego oraz wariantów skrajnych, z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia RSS dla akoramidisu. W stosunku do analizy podstawowej wykazano [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie danych literaturowych oraz [redacted].
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	W analizie wpływu na budżet nie wskazano liczby refundowanych w każdym roku analizy opakowań. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia, zgodnie z którymi deklarowana wielkość dostaw pokrywa prognozowane w analizie zużycie leku.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych i analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- brak możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych o liczbie pacjentów włączonych do programu lekowego B.162 z uwagi na jego niedawne uruchomienie oraz specyfikę choroby;
- ryzyko błędu co do oszacowanej liczby chorych wynikające z przyjętych założeń i konieczności prognozowania wielkości populacji docelowej.

Komentarz analityków Agencji

W modelu zidentyfikowano i poprawiono błąd skutkujący pominięciem kosztów stosowania leku w okresie 2 miesięcy w horyzoncie analizy, w związku z czym przedstawione w niniejszej AWA wyniki są wyższe od wykazanych w analizach wnioskodawcy. Wnioskodawca nie określił jednocześnie, czy pacjenci rozpoczynają leczenie pierwszego, czy innego wytypowanego dnia miesiąca. Błąd tego samego rodzaju zidentyfikowano także w części arkusza przedstawiającej obliczenia wysokości aktualnie ponoszonych wydatków NFZ – wyniki te nie były jednak wykorzystywane we właściwej części analizy wpływu na budżet; ponadto oszacowana liczba osób aktualnie leczonych w programie lekowym B.162 była wyższa niż ostatecznie przyjęta.

Oszacowanie liczebności populacji oparto o publikację Sobczyńska-Kilias 2023 – plakat konferencyjny prezentujący strukturę grupy pacjentów włączonych do leczenia tafamidsem w programie Pfizer CARES. Przedstawione dane obserwacyjne dotyczą okresu od listopada 2018 roku do kwietnia 2023 roku. W ww. publikacji ekstrapolowano dla całego 2023 roku, wskazując docelową liczbę 33 leczonych osób. Wnioskodawca na podstawie tych danych dokonał dalszej ekstrapolacji, szacując liczebność populacji (ze wskazaniem określonym we wniosku oraz docelowej). Z okresu stanowiącego podstawę ekstrapolacji wykluczono także obserwacje z 2020 roku (pandemia COVID-19) oraz wcześniejsze, w związku z czym oszacowania oparto na rzeczywistych obserwacjach z lat 2021-2022 i ekstrapolowanych danych dla 2023 roku. Nie wskazano dokładnego wyprowadzenia metody użytej do wyznaczenia użytych do obliczeń liczebności. Należy ponadto zwrócić uwagę, że liczba pacjentów leczonych w ramach programu prowadzonego przez producenta leku nie odzwierciedla rzeczywistej wielkości populacji pacjentów w skali kraju, którzy mogą skorzystać z leczenia finansowanej przez płatnika publicznego. Opisane powyżej zastrzeżenia ograniczają wiarygodność obliczeń wnioskodawcy.

Wnioskodawca nie przedstawił prawidłowej analizy wrażliwości – testowano wpływ tylko jednego parametru, [redacted]. Zadeklarował, że w ten sposób określono wpływ parametru obarczonego największą niepewnością, tj. liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów. Nie wyróżniono jednocześnie w analizach i obliczeniach podgrupy pacjentów rozpoczynających leczenie *de novo* oraz nie wskazano jednoznacznie, w jaki sposób powiązano stopień przejścia rynku z odsetkiem osób nowo zdiagnozowanych.

Wnioskodawca przyjął założenie dotyczące [redacted]. Nie wskazano uzasadnień takiego założenia. Eksperti kliniczni udzielający opinii Agencji wskazali rozbieżne wartości udziałów rynkowych, w tym znacznie mniejsze od przyjętego przez wnioskodawcę.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji



Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji, uwzględniający [REDACTED] i prawidłowy czas naliczania kosztów, wariant podstawowy [zł]

Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy – koszty sumaryczne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leku Beyontra			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji, uwzględniający [REDACTED], prawidłowy czas naliczania kosztów oraz założenia wskazane przez ekspertów klinicznych [zł]

Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy – koszty sumaryczne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leku Beyontra			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano uwagi do projektu programu lekowego od prof. Waldemara Banasiaka – Konsultanta Krajowego w dz. kardiologii oraz prof. Grzegorza Grzeška, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. kardiologii i farmakologii klinicznej. Konsultant Krajowy zaznacza, że w zakresie kryteriów wyłączenia z programu, **nie ma uzasadnienia wyłączenia pacjentów po przeszczepach narządów serca i wątroby**. Podkreśla, że po przeszczepieniu serca wątroba nadal produkuje białko TTR, a po przeszczepieniu wątroby istnieje duże prawdopodobieństwo, że może dojść do wznowy produkcji patologicznego białka (szczególnie w amyloidozie uwarunkowanej genetycznie).

Konsultant Krajowy podkreśla również **konieczność zapewnienia ciągłości finansowania** programu lekowego B.162 i **urealnienia kosztów** (szczególnie wynagrodzenia) **dla zespołów realizujących** program B.162.

Konsultant Wojewódzki także wskazuje, że **wykluczanie z programu lekowego pacjentów po przeszczepieniu serca i wątroby jest nieuzasadnione**, a przyjmowanie leków immunosupresyjnych nie jest bezpośrednim przeciwwskazaniem do terapii ATTR-CM. Zaznacza równocześnie, że włączenie do leczenia zależy od decyzji zespołu koordynacyjnego, oceniającego ogólny stan zdrowia pacjenta. Konsultant postuluje także, aby w skład ww. zespołu byli włączeni lekarze specjaliści farmakologii klinicznej.

Komentarz analityków Agencji

Ministerstwo Zdrowia (MZ) zwróciło się z prośbą do Agencji o ocenę zasadności usunięcia z kryteriów wyłączenia proponowanego programu lekowego punktu: *3) przeszczepienie serca lub wątroby*, w ślad za opinią ekspertów z dedykowanego Zespołu Koordynacyjnego opiniujących ww. program. Trzeba mieć jednak na uwadze, że oprócz ww. kryterium wyłączenia z programu, podobne kryterium znajduje się w kryteriach kwalifikacji przedstawionej przez MZ propozycji: *7) brak przeszczepu serca lub wątroby w wywiadzie*. Usunięcie wyłącznie zapisu w kryteriach wykluczenia dot. przeszczepienie serca lub wątroby (a pozostawienie kryterium włączenia) skutkowałoby brakiem możliwości włączania do leczenia w programie pacjentów po przeszczepie serca lub wątroby, jednocześnie umożliwiłoby kontynuację leczenia pacjentów, którzy wymagali transplantacji już w trakcie leczenia w programie.

Mając na uwadze powyższe, usunięcie kryterium włączenia/wyłączenia pacjentów po przeszczepach narządów serca i wątroby dotyczyłoby obu leków, tj. zarówno wnioskowanej terapii akoramidisem, jak i obecnie refundowanej tafamidisem.

W ChPL Vyndaqel (tafamidis), w zakresie specjalnych ostrzeżeń dla leku, wskazuje się, że z powodu braku dostępnych danych dot. stosowania tafamidisu u pacjentów po przeszczepieniu narządu, należy przerwać stosowanie tego leku w grupie pacjentów z ATTR-CM. Z kolei w ChPL Beyontra (akoramidis), ostrzeżenia dot. stosowania wnioskowanej terapii nie uwzględniają bezpośrednio przeszczepienia wątroby czy serca. Podkreśla się jednak, że akoramidisu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Kryteria kwalifikacji/wyłączenia z badania rejestracyjnego dla akoramidisu nie włączały pacjentów po przeszczepie serca w ciągu roku od badania przesiewowego. Przeszczep serca i wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego czynność serca były uznawane za czynniki wskazujące na końcowe stadium choroby. W związku z tym te zdarzenia były traktowane w analizie jako równoważne ze zgonem. Kryteria te nie uwzględniały pacjentów po przeszczepie wątroby. W przypadku badań dla komparatora, tafamidisu, w kryteriach wyłączenia uwzględniono przebyty przeszczep wątroby/serca oraz urządzenie wspomagające pracę serca.

Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTK 2023) nie podają przeciwwskazań do stosowania akoramidisu lub tafamidisu u pacjentów po przeszczepach wątroby czy serca. Z kolei inne, zagraniczne rekomendacje jak WHF 2023 (globalne) czy SPC 2025 (Portugalia) wskazują, że terapia stabilizatorami TTR jest dopuszczalna po transplantacji a samo przeszczepienie nie musi wykluczać terapii.

Dostępne rekomendacje refundacyjne nie odnoszą się bezpośrednio do kwestii pacjentów po przeszczepach. Jedynie duńskie, włoskie i hiszpańskie wytyczne wskazują, że kryterium wyłączenia z terapii akoramidisem jest m.in. przeszczepienie wątroby (Medicinrådet 2025, CIPM 2025) lub serca (CIPM 2025, AIFA 2025 [oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca]).

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Beyontra (akoramidis) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/>
- Norwegia - <https://www.nyemetoder.no/>
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Beyontra* oraz *acoramidis*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedenaście dokumentów: francuską pozytywną rekomendację HAS 2025 i warunkowo pozytywne: angielską NICE 2026, portugalską Infarmed 2026, norweską Nye Metoder 2026, duńską Medicinradet 2025, fińską Kela 2025, hiszpańską CIPM 2025, niderlandzką ZN 2025, włoską AIFA 2025 i szwedzką TLV 2025 oraz niemiecką opinię G-Ba 2025 dot. braku dodatkowej korzyści klinicznej akoramidisu z uwagi na niedostępność badań porównujących akoramidis z tafamidsem.

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczyły zarówno chorych zarówno z ATTRwt-CM, jak i ATTRv-CM – jedynie w rekomendacji Kela 2025 nie wyróżniono typów ATTR-CM objętych refundacją.

Pozytywne rekomendacje uzasadniono skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa akoramidisu zbliżonymi do tafamidisu oraz częściowym zaspokojeniem potrzeby medycznej. Wszystkie odnalezione rekomendacje poza dokumentem HAS 2025 uzależniały finansowanie akoramidisu od uściślenia kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia i zastosowania mechanizmów obniżania kosztów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Beyontra (akoramidis)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026 (Anglia)	leczenie amyloidozy transtyretynowej dziedzicznej lub typu dzikiego z kardiomiopatią u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna z warunkami</p> <p>NICE rekomenduje stosowanie akoramidisu jako opcji leczenia kardiomiopatii występującej w przebiegu amyloidozy transtyretynowej, dziedzicznej lub typu dzikiego, u dorosłych pacjentów – jedynie pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z zawartą umową. NICE zaleca równocześnie wybór najmniej kosztownej opcji terapeutycznej z dostępnych (akoramidis, tafamidis), po omówieniu z pacjentem zalet i wad każdego leku i biorąc pod uwagę koszty podania, dawkowanie, koszt pojedynczej dawki oraz ustalenia finansowe.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>NICE ocenia, że akoramidis działa w sposób zbliżony do tafamidisu; oba leki byłyby stosowane w tej samej populacji. Dowody z badania klinicznego wskazują na przewagę akoramidisu nad placebo pod względem skuteczności. Nie przeprowadzono badania klinicznego bezpośrednio porównującego akoramidis z tafamidsem, jednak porównania pośrednie sugerują zbliżoną skuteczność kliniczną tych leków. Dane z badania klinicznego obarczone są niepewnościami wynikającymi z braku danych o skuteczności akoramidisu u pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz z przyjmowania przez część zrekrutowanych pacjentów zarówno akoramidisu, jak i tafamidisu; zastrzeżenia te nie powinny jednak mieć wpływu na ogólne wyniki badania. Porównanie kosztowe wskazuje, że koszt stosowania akoramidisu jest zbliżony lub niższy od kosztu tafamidisu. Biorąc pod uwagę powyższe, akoramidis może być stosowany we wnioskowanej populacji i finansowany ze środków NHS.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<i>Data wydania rekomendacji: 14 stycznia 2026 r.</i>
HAS 2025* (Francja)	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>HAS rekomenduje refundację akoramidisu w ambulatoryjnym i szpitalnym leczeniu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u pacjentów z kardiomiopatią i proponuje objęcie preparatu Beyontra 30% refundacją dla ubezpieczonych pacjentów z populacji docelowej.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Biorąc pod uwagę: mechanizm działania, ciężkość i częstość występowania choroby, częściowe zaspokojenie potrzeby medycznej, umiarkowany stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych, brak możliwości porównania do dostępnych opcji leczniczych, brak udowodnionego wpływu na zachorowalność i śmiertelność oraz organizację leczenia, HAS uznaje refundację akoramidisu we wnioskowanym wskazaniu za zasadną, wskazując równocześnie, że lek ten nie będzie uwzględniany w strategii terapeutycznej.</p> <p>W związku z wykazaną przewagą akoramidisu nad brakiem wpływu na zachorowalność i śmiertelność w porównaniu do technologii alternatywnych, brakiem wiarygodnych porównań z odpowiednim komparatorem, a także brak dodatkowego wpływu na organizację opieki zdrowotnej i ścieżki terapii pacjenta, HAS ocenił wartość terapeutyczną (SMR) akoramidisu jako umiarkowaną.</p> <p>HAS określił ponadto, że wobec dostępu do technologii alternatywnych, akoramidis nie zapewnia postępu terapeutycznego (ASMR V).</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 5 listopada 2025 r.</i></p>
G-Ba 2025 (Niemcy)	leczenie amyloidozy typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<p>Brak dodatkowej korzyści klinicznej akoramidisu w leczeniu amyloidozy typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Nie przeprowadzono badania klinicznego bezpośrednio porównującego akoramidis z właściwym komparatorem, tj. tafamidisem. Wnioskodawca przedstawił kontrolowane placebo badanie ATTRibute-CM, w którym nie uwzględniono tafamidisu jako komparatora – G-Ba ocenia, że badanie to nie może służyć do określenia dodatkowej korzyści klinicznej akoramidisu. Co więcej, wnioskodawca stwierdził, że randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie ATTR-ACT porównujące tafamidis z placebo nie jest odpowiednie do przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskowanej technologii z komparatorem. W świetle przedłożonych dowodów nie jest możliwe udowodnienie dodatkowej korzyści klinicznej akoramidisu w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p><i>Data wydania decyzji: 18 września 2025 r.</i></p>
Medicinerådet 2025* (Dania)	leczenie amyloidozy transtyretynowej dziedzicznej lub typu dzikiego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<p>Rekomendacja pozytywna z warunkami</p> <p>Medicinerådet rekomenduje refundację akoramidisu wyłącznie w populacji pacjentów w klasie czynnościowej I-III NYHA i stadium I-II NAC, którzy spełniają opracowane przez Medicinerådet kryteria włączenia do leczenia. Agencja zaleca wybór tańszej opcji terapeutycznej i zmianę stosowanego przez pacjentów preparatu na lek najtańszy.</p> <p>Kryteria Medicinerådet włączenia do leczenia akoramidisem lub tafamidisem</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznego (potwierdzona genetycznie); • potwierdzenie diagnozy (scyntygrafia DPD lub biopsja mięśnia sercowego) przez specjalistę z doświadczeniem w leczeniu ATTR-CM w wysokospecjalistycznym ośrodku kardiologicznym; • wykluczenie amyloidozy łańcuchów lekkich; • wykazana w echokardiogramie grubość przegrody międzykomorowej ≥ 12 mm; • brak chorób nie-kardiologicznych współistniejących o istotnym wpływie na pacjenta (np. nowotwór, ogólne osłabienie lub zaburzenia funkcjonowania); • wartość parametru eGFR min. 25 ml/min/1,73 m²; • dla tafamidisu: oczekiwana pozostała długość życia > 2,5 roku • zachowana zdolność chodu i możliwość przejścia min. 100 m w ciągu 6 min; • klasa NYHA I-III; • stadium I-II NAC; • objawy niewydolności serca (obecnie lub w przeszłości); • podwyższony poziom NT-proBNP (> 600 ng/L); • objawy zatrzymywania płynów prowadzące do konieczności leczenia diuretykami. <p>Kryteria muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Kryteria Medicinerådet wyłączenia z leczenia akoramidisem lub tafamidisem:</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<ul style="list-style-type: none"> • nieakceptowalne zdarzenia niepożądane; • przeszczepienie wątroby; • stan terminalny; • istotne pogorszenie stanu pacjenta wskutek nie-kardiologicznej choroby współistniejącej, powodujące brak celowości leczenia kardiomiopatii. <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Medicinerådet uznaje akoramidis i tafamidis za równoważne opcje terapeutyczne – oba leki mogą wydłużyć czas przeżycia i poprawić jakość życia pacjenta, a ich stosowanie wiąże się z niewieloma łagodnymi zdarzeniami niepożądanymi. Zwraca równocześnie uwagę na różnice w populacji pacjentów zrekrutowanych do badania ATTR-ACT oraz w populacji pacjentów duńskich (w tym stan zaawansowania choroby).</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 21 maja 2025 r.</i></p>
<p>ZN 2025* (Królestwo Niderlandów)</p>	<p>leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u></p> <p>ZN rekomenduje refundację akoramidisu w przedmiotowym wskazaniu wyłącznie u dorosłych, ubezpieczonych pacjentów z ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego z klasą I-II NYHA, pod warunkiem zapewnienia, że cena netto akoramidisu nie przekroczy ceny netto tafamidisu. ZN postuluje włączenie akoramidisu do wspólnej grupy refundacyjnej z tafamidsem i objęcie tych leków jednakowymi warunkami finansowania.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>ZN przyjmuje, że w ocenianym wskazaniu akoramidis i tafamidis są równoważne i mogą być stosowane wymiennie. Z uwagi na brak badania bezpośrednio porównującego oba leki porównano je za pomocą porównania pośredniego, którego wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność w zakresie najważniejszych punktów końcowych oraz podobny profil bezpieczeństwa. Z uwagi na przyjętą równoważność, analiza użyteczności kosztowej akoramidisu nie ma zastosowania. Podczas oceny tafamidisu ZN uznał, że może on zwiększać ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z klasą NYHA III, w związku z czym tafamidis nie jest refundowany w ww. grupie. Obecnie dla tych chorych nie jest dostępne żadne standardowe leczenie, w związku z czym przeprowadzono ocenę skuteczności akoramidisu w populacji pacjentów z ATTR-CM w klasie NYHA III. Na podstawie analizy subpopulacji z przedłożonego badania nie jest możliwe określenie, czy ta grupa może odnieść korzyść z leczenia akoramidisem, refundacja akoramidisu dla pacjentów z NYHA III jest zatem niewskazana.</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 8 lipca 2025 r.</i></p>
<p>CIPM 2025* (Hiszpania)</p>	<p>leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u></p> <p>CIMP rekomenduje refundację akoramidisu w przedmiotowym wskazaniu wyłącznie u pacjentów spełniających przedstawione poniżej kryteria, w tym kryterium wieku (zależnie od typu ATTR-CM) i klasy I-III NYHA. Ponadto CIMP postanawia: przyjmując cenę za opakowanie produktu Beyontra równą 12 495 euro, dokonywać rocznej analizy wysokości sprzedaży i obowiązujących cen, oceny ich zgodności z obowiązującym prawem i ewentualnej korekty przez obniżenie ustalonej ceny oraz monitorować dostawy leku za pomocą comiesięcznych raportów.</p> <p><u>Kryteria włączenia do leczenia akoramidisem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 60 lat w przypadku wATTR-CM i od 45 lat w przypadku vATTR-CM; • zachowana frakcja wyrzutowa z dowodami zajęcia serca widocznymi w echokardiogramie; końcoworozkurczowa grubość przegrody międzykomorowej > 12 mm; • klasa I-III NYHA; • w wywiadzie niewydolność serca z co najmniej jedną wcześniejszą hospitalizacją lub dowody kliniczne niewydolności serca (bez hospitalizacji), wymagające leczenia diuretykami; • przeważający fenotyp sercowy amyloidozy, potwierdzony genotypowaniem TTR; • zajęcie serca przez złogi transtyretyny potwierdzone przez badanie scyntygraficzne; • wynik testu 6-minutowego chodu > 100 m; • poziom NT-proBNP ≥ 300 pg/ml; • brak przeszczepienia serca lub wątroby w wywiadzie; • brak wszczepionego urządzenia wspomagającego pracę komory serca; • niestosowanie innego leczenia modyfikującego przebieg ATTR. <p>Kryteria wyłączenia z leczenia akoramidisem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja do klasy IV NYHA; • przeszczepienie serca lub wątroby;

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<ul style="list-style-type: none"> wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę komory serca. <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Biorąc pod uwagę: wykazaną przewagę akoramidisu nad placebo; ciężkość, długotrwałość i następstwa ATTR-CM, wartość terapeutyczną i społeczną leku oraz zapewnianą korzyść kliniczną, po uwzględnieniu efektywności kosztowej, a także dostępności refundowanego komparatora – tafamidisu, CIMP uznaje refundację akoramidisu w ograniczonej populacji i po uzgodnieniu ceny leku za zasadną.</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 16 lipca 2025 r.; data publikacji: 21 lipca 2025 r.</i></p>
TLV 2025* (Szwecja)	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</p> <p>TLV rekomenduje refundację akoramidisu w przedmiotowym wskazaniu wyłącznie w populacji pacjentów z kardiomiopatią i ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego bez istotnych objawów amyloidozy w narządach innych niż serce, z objawową niewydolnością serca, potwierdzoną w echokardiografii grubością przegrody międzykomorowej > 12 mm lub z objawami obniżenia frakcji wyrzutowej wymagającej leczenia diuretykami. Refundacją powinna być objęta wyłącznie terapia zlecona i prowadzona przez specjalistę kardiologa z doświadczeniem w leczeniu ATTR-CM. TLV zobowiązuje ponadto podmiot odpowiedzialny do wyraźnego informowania o powyższych ograniczeniach we wszystkich materiałach, w tym marketingowych, dotyczących wnioskowanego preparatu.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Na podstawie przedłożonego porównania pośredniego akoramidisu z tafamidem i biorąc pod uwagę niepewność jego wyników TLV przyjmuje założenie, że wpływ akoramidisu na śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych jest co najmniej porównywalny do wpływu tafamidisu. Z uwagi na porównywalny efekt kliniczny leków porównanie ekonomiczne oparto na porównaniu kosztów. TLV ocenił, że koszt stosowania akoramidisu (biorąc pod uwagę porozumienia finansowe zawarte z podmiotami odpowiedzialnymi obu preparatów) nie przewyższa kosztów stosowania tafamidisu.</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 25 września 2025 r.; data publikacji: 30 września 2025 r.</i></p>
AIFA 2025* (Włochy)	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<p>Rekomendacja pozytywna z warunkami</p> <p>AIFA rekomenduje refundację akoramidisu – w leczeniu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią – w klasie refundacyjnej H (leczenie szpitalne, finansowane przez Servizio Sanitario Nazionale, SSN), pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> obniżenia ceny <i>ex-factory</i> dla publicznych podmiotów opieki zdrowotnej oraz ośrodków prywatnych akredytowanych przez SSN, zgodnie z wynegocjowaną umową, zapewnienia stałych dostaw leku w wysokości pokrywającej potrzeby SSN, monitorowania przepisywania i wydawania akoramidisu w utworzonym przez AIFA dedykowanym rejestrze, przepisywania wnioskowanego leku zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia doleczenia i zasadności stosowania, przepisywania w ograniczonym zakresie przez ośrodki szpitalne lub specjalistów kardiologii. <p>Czas obowiązywania wyżej opisanej decyzji wynosi 24 miesiące.</p> <p>Wybrane kryteria włączenia do leczenia akoramidisem przyjęte przez AIFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat (E); histologiczne lub kliniczne rozpoznanie amyloidozy transtyretynowej serca (E); stwierdzenie mutacji genu TTR (O) oraz jej wskazanie (O); obecność złogów amyloidu w biopsji mięśnia sercowego lub tkanki pozasercowej, potwierdzona badaniem immunohistochemicznym lub spektrometrii mas przeprowadzonym w wyspecjalizowanym ośrodku (E); przy braku biopsji: kliniczna diagnoza ATTR-CM u objawowego pacjenta spełniającego 3 kryteria: 1) typowy obraz choroby w echokardiografii, tomografii komputerowej lub pozytonowej tomografii emisyjnej, przy racjonalnym wykluczeniu innych przyczyn obserwowanych zaburzeń, w tym nadciśnienia tętniczego; 2) wysoki (2-3 we właściwej skali) wychwył znacznika $^{99m}\text{Tc-PYP/DPD/HDMP}$ w mięśniu sercowym; 3) nieobecność białka monoklonalnego w immunofiksacji osocza i moczu oraz określenie frakcji wolnej łańcuchów lekkich w osoczu (E); niewydolność serca w klasie I-III NYHA (E); zachowana normalna funkcja wątroby (O). <p>Dodatkowo należy określić m.in. liczbę dni hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych z ostatnich 6 miesięcy, wynik testu 6MWT oraz wynik KCCQ.</p> <p>Wybrane kryteria wykluczenia z leczenia akoramidisem przyjęte przez AIFA:</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<ul style="list-style-type: none"> • brak histologicznego lub klinicznego rozpoznania amyloidozy transtyretynowej serca (E); • rozpoznanie amyloidozy łańcuchów lekkich (E); • brak potwierdzenia obecności amyloidu w biopsji badaniem immunohistochemicznym/spektrometrycznym lub brak spełnienia 3 kryteriów dot. diagnostyki obrazowej wymienionych powyżej (E); • niewydolność serca w klasie IV NYHA (E); • stosowanie tafamidisu (E); • przeszczepienie serca (E); • wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca (E); • okres ciąży i karmienia piersią (E). <p>Kryterium typu E – kryterium do obowiązkowego określenia dotyczące zasadności włączenia/wyłączenia.</p> <p>Kryterium typu O – kryterium do obowiązkowego określenia.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Lek Beyontra został objęty refundacją i monitoringiem jako nowy lek niebędący lekiem sierocym, zarejestrowany przez EMA w 2024</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 8 października 2025 r.</i></p>
Kela 2025* (Finlandia)	leczenie amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</p> <p>Kela rekomenduje 40% refundację akoramidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią wyłącznie, jeśli</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy kardiomiopatii odpowiadają klasie I-II NYHA, • w opinii kierującej do leczenia będą zawarte informacje o przebiegu choroby pacjenta oraz plan leczenia zgodny z dobrą praktyką kliniczną. <p>Refundację przyznaje się pacjentowi na czas określony, zgodnie z przedłożonym planem leczenia; jednorazowo decyzję wydaje się na okres nieprzekraczający 2 lat. Wydłużenie prawa do refundacji dla danego pacjenta jest możliwe, jeśli pozostaje on w klasie czynnościowej I-III NYHA.</p> <p>Akoramidis i tafamidis zakwalifikowano do wspólnej grupy refundacyjnej 3011.</p> <p><i>Data wydania pierwszej rekomendacji: 1 września 2025 r.</i></p> <p><i>Data wydania ostatniej rekomendacji: 18 grudnia 2025 r.</i></p>
Infarmed 2026* (Portugalia)	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią	<p>Rekomendacja pozytywna z warunkami</p> <p>Infarmed rekomenduje refundację akoramidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej dziedzicznej lub typu dzikiego u pacjentów dorosłych z kardiomiopatią w warunkach szpitalnych, pod warunkiem wynegocjowania umowy korzystniejszej dla płatnika, tj. Serviço Nacional de Saúde (SNS).</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Infarmed uznaje na podstawie wyników przedłożonego porównania pośredniego nie wykazano dodatkowej korzyści terapeutycznej akoramidisu w stosunku do tafamidisu w zakresie żadnego z porównywanych punktów końcowych (ogólna śmiertelność, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, jakość życia, przeszczepienie serca, wydolność funkcjonalna, biomarkery sercowe, stężenie transtyretyny i bezpieczeństwo). Niemniej, uwzględniono użyteczność wnioskowanej technologii, dlatego zaleca się jego finansowanie.</p> <p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona metodą minimalizacji kosztów wskazała, że koszt leczenia wnioskowanym preparatem jest niższy od kosztu stosowania komparatora i generuje niższe wydatki dla SNS.</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 15 stycznia 2026</i></p>
Nye Metoder 2026* (Norwegia)	leczenie amyloidozy transtyretynowej dziedzicznej lub typu dzikiego z kardiomiopatią u dorosłych (ATTR-CM)	<p>Rekomendacja pozytywna z warunkami</p> <p>Nye Metoder rekomenduje stosowanie akoramidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej dziedzicznej lub typu dzikiego u dorosłych pacjentów pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie akoramidsem rozpocznie specjalista kardiologii z doświadczeniem w leczeniu ATTR, zatrudniony w szpitalu uniwersyteckim lub innym ośrodku leczniczym z oddziałem kardiologicznym leczącym tę grupę pacjentów; • pacjent musi mieć potwierdzoną diagnozę kardiomiopatii w przebiegu ATTR, zwykle w badaniu scyntygraficznym potwierdzającym obecność w mięśniu sercowym. W momencie rozpoczęcia leczenia pacjent powinien być w klasie I-II NYHA; • w momencie rozpoczęcia leczenia oczekiwana pozostała długość życia pacjenta powinna znacznie przekraczać 18 miesięcy; • w przypadku wystąpienia utrwałonej (min. 6 miesięcy) progresji do klasy III NYHA, decyzja o kontynuacji leczenia akoramidsem powinna zostać podjęta po konsultacji ze specjalistą kardiologii z doświadczeniem w leczeniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		<p>ATTR, zatrudnionym w szpitalu uniwersyteckim lub innym ośrodku leczniczym z oddziałem kardiologicznym leczącym tę grupę pacjentów;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku wystąpienia – w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia akoramidisem – szybkiej progresji do utrwalonej klasy III NYHA, leczenie należy zakończyć. <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Decyzję podjęto przy założeniu, że cena wnioskowanego leku pozostanie równa lub niższa od ceny zaproponowanej, która stanowi podstawę tej decyzji. Leczenie akoramidisem można rozpocząć od 15 marca 2026, ponieważ od tej daty może obowiązywać nowa cena leku.</p> <p><i>Data wydania rekomendacji: 19 stycznia 2026 r.</i></p>

*Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; ASMR, Amélioration du service médical rendu; ATTR-CM, kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; CIPM, Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NAC, National Amyloidosis Centre; NHS, National Health Service; NYHA, New York Heart Association; pg, pikogram; SMR Service Médical Rendu; TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; wtATTR-CM; kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego; TTR, tu: gen transtyretyny; vATTR-CM, kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dziedzicznego; ZN, Zorginstituut Nederland

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 21. Warunki finansowania leku Beyontra (akoramidis) ze środków publicznych w UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania, w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Belgia	TAK	TAK	NYHA I-II		
Bułgaria	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Chorwacja	TAK	NIE	ND		
Cypr	TAK	NIE	ND		
Czechy	NIE	-	-		
Dania	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Estonia	NIE	-	-		
Finlandia	TAK	TAK	NYHA I-II		
Francja	NIE	-	-		
Grecja	TAK	NIE	ND		
Hiszpania	NIE	-	-		
Holandia	NIE	-	-		
Irlandia	TAK	TAK	zgodnie z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego ATTRIBUTE-CM		
Islandia	NIE	-	-		
Liechtenstein	NIE	-	-		
Litwa	TAK	NIE	ND		
Luksemburg	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Łotwa	TAK	NIE	ND		
Malta	NIE	-	-		
Niemcy	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Norwegia	TAK	NIE	ND		
Portugalia	NIE	-	-		
Rumunia	NIE	-	-		
Słowacja	NIE	-	-		
Słowenia	TAK	NIE	ND		
Szwajcaria	NIE	-	-		
Szwecja	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Węgry	NIE	-	-		
Włochy	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Beyontra (akoramidis) jest finansowany w dziesięciu krajach UE i EFTA (w Austrii, Belgii, Bułgarii, Danii, Finlandii, Irlandii, Luksemburgu Niemczech, Szwecji i Włoszech). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartym instrumencie ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna (AKL)	Beyontra (akoramidis) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 03.02.2026.
Analiza ekonomiczna (AE)	Beyontra (akoramidis) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, 27.01.2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Beyontra (akoramidis) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 19.01.2026 r.
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Beyontra (akoramidis) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 02.02.2026 r.
Odpowiedź na wym. min. 2026	BHP/MA/AOTMIT-3/2026 (6.02.2026 r.). Odpowiedź na pismo z dnia 15 stycznia 2026 r. w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją leku Beyontra (akoramidis) (znak sprawy: OTAP.423.2.4.2025.3.PG)

Badania pierwotne i wtórne

	ClinicalTrials.gov ID NCT03860935. Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860935 (dostęp 27.01.2026)
	Alexander KM, Davis MK, Akinboboye O, et al. Efficacy of Acoramidis in Wild-Type and Variant Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Results From ATTRIBUTE-CM and Its Open-Label Extension. JAMA Cardiol. 2025-2026 Jan 1;11(1):57-67.
	Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2024;390:132-42.
	Judge DP, Alexander KM, Cappelli F, et al. Efficacy of Acoramidis on All-Cause Mortality and Cardiovascular Hospitalization in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2025 Mar 18;85(10):1003-1014.
	Maurer MS, Judge DP, Gillmore JD, et al. Early Increase in Serum Transthyretin by Acoramidis Independently Predicts Improved Survival in TTR Amyloid Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2025 May 27;85(20):1911-1923.
RCT ATTRIBUTE-CM (AG10-301)	Davis M., Alexander K. M., Ambardekar A., et al. Acoramidis Improves Serum Ttr Levels In Patients With Wild-Type Or Variant Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, JACC Volume 85, Number 12 Supplement. [abstrakt konferencyjny]
	Griffin J., Judge D. P., Obici L., et al. Robustness Of Primary Endpoint Efficacy Results With Acoramidis In Attr-Cm In The Attribute-Cm Study: Pre-Specified Nt-Probnp Sensitivity Analyses, Journal Of The American College Of Cardiology, 85 (12): 1589, 2025. [abstrakt konferencyjny]
	Judge D. P., Obici L., Mitter S. S., et al. Primary Endpoint Efficacy Results In The Attribute-Cm Study: Pre-Specified Sensitivity Analyses Addressed Tafamidis Use, JACC April 1, 2025. Volume 85, Number 12_Supplement A. [abstrakt konferencyjny]
	Maurer M., Cappelli F., Fontana M., et al. Increase In Serum TTR Levels Observed With Acoramidis Treatment In Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): Insights From Attribute-CM And Its Open-Label Extension, European Heart Journal, 45 2024. [abstrakt konferencyjny]
	Razvi Y., Judge D. P., Naharro A. M., et al. Acoramidis May Improve Cardiac Function And Promote Regression In Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Data From The ATTRIBUTE-CM Cardiac Magnetic Resonance (CMR) Substudy, Journal Of The American College Of Cardiology, 83 (13): 347, 2024. [prezentacja konferencyjna]
RCT AG10-201	ClinicalTrials.gov ID NCT03458130. Study of AG10 in Amyloid Cardiomyopathy. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03458130 (dostęp 27.01.2026)
	Judge D. P., Heitner S. B., Falk R. H., et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin amyloid cardiomyopathy, Journal of the American College of Cardiology, 74 (3): 285-295, 2019.

ClinicalTrials.gov ID NCT04988386. Open-Label Safety Study of Acoramidis (AG10) in Symptomatic ATTR Participants (AG10). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988386> (dostęp 27.01.2026)

Badanie jednoramienna AG10-304
Judge D. P., Gillmore J. D., Alexander K. M., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial, *Circulation*, 151 (9): 601-611, 2025. [Judge 2025a]

Alexander KM, Davis MK, Akinboboye O, et al. Efficacy of Acoramidis in Wild-Type and Variant Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Results From ATTRIBUTE-CM and Its Open-Label Extension. *JAMA Cardiol.* 2026 Jan 1;11(1):57-67.

ClinicalTrials.gov ID NCT03536767. Open-Label Study of AG10 in Patients with Cardiomyopathy. [https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03536767?term=AREA%5BBasicSearch%5D\(AREA%5BInterventionSearch%5D\(AG-10\)%20AND%20AREA%5BStudyType%5D\(INTERVENTIONAL\)\)&rank=3&tab=researcher](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03536767?term=AREA%5BBasicSearch%5D(AREA%5BInterventionSearch%5D(AG-10)%20AND%20AREA%5BStudyType%5D(INTERVENTIONAL))&rank=3&tab=researcher) (dostęp 27.01.2026)

Badanie jednoramienna AG10-202
Masri A., Aras M., Falk R. H., et al. Long-Term Safety And Tolerability Of Acoramidis (Ag10) In Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Updated Analysis From An Ongoing Phase 2 Open-Label Extension Study, *Journal of the American College of Cardiology*, 79 (9): 227, 2022. [abstrakt konferencyjny]

Masri A., Aras M., Falk R. H., et al. Long-term Safety And Tolerability Of Acoramidis (AG10) In Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: 4-year Update From An Ongoing, Phase 2, Open-label Extension Study. *Journal of Cardiac Failure*, Volume 30, Issue 1, 221, 2024. [abstrakt konferencyjny]

Masri A., Aras M., Grogan M., et al. Acoramidis for Transthyretin amyloid cardiomyopathy: Open-Label Extension Study Long-Term Follow-Up, *J Card Fail*, 2025.

Rehman 2024
Rehman S, Masthan SS, Ibrahim R, Pham HN, et al. Pharmacological management of transthyretin amyloid cardiomyopathy: a scoping review. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024 Oct 4;10(6):547-556.

Antonopoulos 2025
Antonopoulos AS, Tsampras T, Terentes-Printzios D, et al. Real-world effectiveness of targeted therapies in ATTR cardiomyopathy: A meta-analysis integrating population-based data. *ESC Heart Fail.* 2025 Dec;12(6):4475-4485

Facin 2025
Facin LC, Romeiro IPF, Sapahia K, et al. Disease-Modifying Therapies for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2025 Oct 3;122(8):e20240830

Autherith 2025
Autherith M, Hauptmann L, Koschatko S, et al. Amyloid-Specific Medication in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome trials. *J Card Fail.* 2025 Aug 30:S1071-9164(25)00346-X

Faria 2024
Faria H. S., Peixoto B. P., Sampaio Sobral M. V., et al. Transthyretin Stabilizer Therapy in Patients with Transthyretin amyloid cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *American Journal of Therapeutics*, 32 (1): e84-e88, 2024

RCT ATTR-ACT (dla komparatora)
Maurer MS, Elliott P, Merlini G, et al. Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT clinical trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail* 2017;10.

Maurer M. S., Schwartz J. H., Gundapaneni B., et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, *New England Journal of Medicine*, 379 (11): 1007-1016, 2018.

ClinicalTrials.gov ID NCT01994889. Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-ACT). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01994889> (dostęp 29.01.2026)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AIFA 2025
Agenzia Italiana del Farmaco. Classificazione di specialità medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. Determina Pres. – 1540-2025. Roma, 11.11.2025. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/Determina_Pres-1540-2025_BEYONTTRA.pdf [dostęp: 26.01.2026]

Agenzia Italiana del Farmaco. Beyontra (akoramidis). Amiloidosi da TTR. Scheda clinica. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3182163/Scheda_Beyontra_ATTR-CM_24.11.2025.zip [dostęp: 26.01.2026]

- ACC 2025 American College of Cardiology. Kittleson M.M., Ambardekar A.V., Cheng R.K., Griffin J.M., Maurer M.S., Nativi-Nicolau J., Ruberg F.L. Transthyretin cardiac amyloidosis evaluation and management: 2025 ACC concise clinical guidance. *J Am Coll Cardiol.* 2025. <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2025.09.004> [dostęp: 29.01.2026]
- CIMP 2025 Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe público sobre la decisión de inclusión en la prestación farmacéutica de acoramidis (Beyontra®) para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o variante en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM). Fecha de publicación: 21 de julio de 2025. <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/informesPublicos/docs/InformePublicoBeyontra.pdf> [dostęp: 22.01.2026]
- G-Ba 2025 Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 260 de 19 de junio de 2025. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_260.pdf [dostęp: 22.01.2026]
- G-Ba 2025 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba). Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V. Acoramidis (wild-type or variant transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy) of 18 September 2025. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11899/2025-09-18_AM-RL-XII_Acoramidis_D-1167_TrG_EN.pdf [dostęp: 22.01.2026]
- HAS 2025 Haute Autorité de Santé. Évaluer les technologies de santé Avis sur les médicaments. Acoramidis. Beyontra 365 mg, comprimé pelliculé. Amylose à transthyréline avec cardiomyopathie. Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3752622/fr/beyontra-acoramidis-amylose-a-transthyretine-avec-cardiomyopathie [dostęp: 22.01.2026]
- iCARDIO 2025 Chopra V., Khan M. S., Abdelhamid M., Abraham W. T., Amir O., Anker S. D. et al. iCARDIO Alliance Global Implementation Guidelines on Heart Failure 2025, Heart, Lung and Circulation, Volume 34, Issue 7, 2025, Pages e55-e82, ISSN 1443-9506, <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2025.05.094>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1443950625004597> [dostęp: 29.01.2026]
- Infarmed 2026 Infarmed. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Relatório público de avaliação. Beyontra (acoramidis) é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtiretina de tipo selvagem ou variante em doentes adultos com miocardiopatía (ATTR-CM). <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Beyontra+%28Acoramidis%29/b7f658da-80d7-7d65-b8a1-62978df26983?version=1.0> [dostęp: 26.01.2026]
- Kela 2025 Kansaneläkelaitos. Kansaneläkelaitoksen päätös tarvittavista selvityksistä ja lääketieteellisistä edellytyksistä, joiden tulee rajoitetusti peruskorvattavan lääkkeen korvaamiseksi täytyä. 1.9.2025. <https://www.kela.fi/documents/fi/d/guest/laakkeen-rajoitettu-peruskorvaus-011025> [dostęp: 26.01.2026]
- Kela 2025 Kansaneläkelaitos. Kansaneläkelaitoksen päätös tarvittavista selvityksistä ja lääketieteellisistä edellytyksistä, joiden tulee rajoitetusti peruskorvattavan lääkkeen korvaamiseksi täytyä. 18.12.2025. <https://www.kela.fi/documents/fi/d/guest/laakkeen-rajoitettu-peruskorvaus-010226> [dostęp: 26.01.2026]
- Kela 2025 Tiedote. Akoramidiisista peruskorvaus 1.10.2025 alkaen korvausoikeudella 3011. <https://www.kela.fi/ajankohtaista/akoramidiisi-1.10.2025-alkaen> [dostęp: 26.01.2026]
- Medicinrådet 2025 Medicinrådets anbefaling vedr. acoramidis til behandling af transthyretin amyloidose med kardiomyopati. <https://filer.medicinraadet.dk/media/oeajvidl/medicinradets-anbefaling-vedr-acoramidis-til-atrr-cm-vers-1-0-x.pdf>. Version 1.0. 21. maj 2025. [dostęp: 22.01.2026]
- Medicinrådet 2025 Kriterier vedr. behandling med acoramidis eller tafamidis til patienter med transthyretin amyloidose med kardiomyopati (ATTR-CM). <https://filer.medicinraadet.dk/media/aateqw3o/opstarts-og-seponeringskriterier-vedr-behandling-med-acoramidis-eller-tafamidis-til-patienter-med-atrr-cm.pdf> [dostęp: 22.01.2026]
- NICE 2026 National Institute of Health and Care Excellence. Acoramidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. Technology appraisal guidance. Published: 14 January 2026. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1121> [dostęp: 22.01.2026]
- Nye Metoder 2026 ID2024_071: Acoramidis (Beyontra) til behandling av villtype eller variant transthyretinamyloidose hos voksne pasienter med kardiomyopati (ATTR-CM). https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_071/ [dostęp: 26.01.2026]
- PTK 2023 Grzybowski J, Podolec P, Holcman K et al. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2023, 81(11): 1167–1185, doi: 10.33963/v.kp.97817, indexed in Pubmed: 37768101. https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/97551/73799 [dostęp: 29.01.2026]

SPC 2025	<p>Marques N., Aguiar S. R., Cordeiro F., Menezes F. R., Ferreira C., Bento D., Brito D., Cardim N., Lopes L., Azevedo O. Portuguese recommendations for the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy (Part 1 of 2): Screening, diagnosis and treatment. Developed by the Task Force on the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. Rev Port Cardiol. 2025 Feb;44 Suppl 1:7-48. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2024.11.009. PMID: 39956765. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087025512500023X?via%3DIhub</p> <p>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Beslut. Beyontra (akoramidis). Darienummerr 505/2025. 25.09.2025. https://www.tlv.se/download/18.7d6683741993221a9287c9b7/1759219342379/bes250925_beyontra_505-2025.pdf [dostęp: 22.01.2026]</p>
TLV 2025	<p>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut om subvention. Nämnden för läkemedelsförmåner. Beyontra (akoramidis). Dnr 505/2025. https://www.tlv.se/download/18.7d6683741993221a9287c9b8/1759219364105/bes250925_beyontra_505-2025_underlag.pdf [dostęp: 22.01.2026]</p>
WHF 2023	<p>Brito D., Albrecht F.C., de Arenaza D.P., Bart N., Better N., Carvajal-Juarez I., Conceição I., Damy T., Dorbala S, Fidalgo J-C, 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). Global Heart. 2023; 18(1): 59. DOI: https://doi.org/10.5334/gh.1262 [dostęp: 29.01.2026]</p>
ZN 2025	<p>Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed acoramidis (Beyontra®) voor de behandeling van amyloïdose. https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/07/08/gvs-advies-acoramidis-beyontra-voor-de-behandeling-van-amyloïdose [dostęp: 22.01.2026]</p>

Pozostałe publikacje

AWA_OT.423.1.50.2023	<p>Wniosek o objęcie refundacją leku Vyndaqel (tafamidis) w programie lekowym: Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD 10 E85). Analiza weryfikacyjna OT.423.1.50.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/147/AWA/147_AWA_OT.423.1.50.2023_Vyndaqel_BIP_REOPTR.pdf (02.02.2026)</p>
ChPL Beyontra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Beyontra (05.11.2025)
ChPL Vyndaqel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (17.09.2025)
Ioannou 2024	<p>Ioannou A, Fumagalli C, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Martinez-Naharro A, Venneri L, Moody W, Steeds RP, Petrie A, Whelan C, Wechalekar A, Lachmann H, Hawkins PN, Solomon SD, Gillmore JD, Fontana M. Prognostic Value of a 6-Minute Walk Test in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2024 Jul 2;84(1):43-58.</p>
Sobczyńska-Kilias 2023	<p>Sobczyńska-Kilias A., Kowalczyk M., Konopka-Pliszka M., Grzybowski J., Jakubczyk M. Tafamidis in the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Poland – Epidemiological Data and Demographic Data from an Expanded Access Program. HSD120 Conference abstract. ISPOR Europe 2023 11-15 November 2023. Bella Center Copenhagen, Copenhagen, Denmark. December 2023. Value in Health, Volume 26, Issue 12. ISPOR Europe 2023 Abstracts, page S317. https://www.sciencedirect.com/journal/value-in-health/vol/26/issue/12/suppl/S?page=15 [dostęp: 28.01.2026]</p>

11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak, Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej
- Załącznik 3. Stanowisko organizacji pacjentów – Marcin Ruciński, Prezes Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi Serce na Banacha