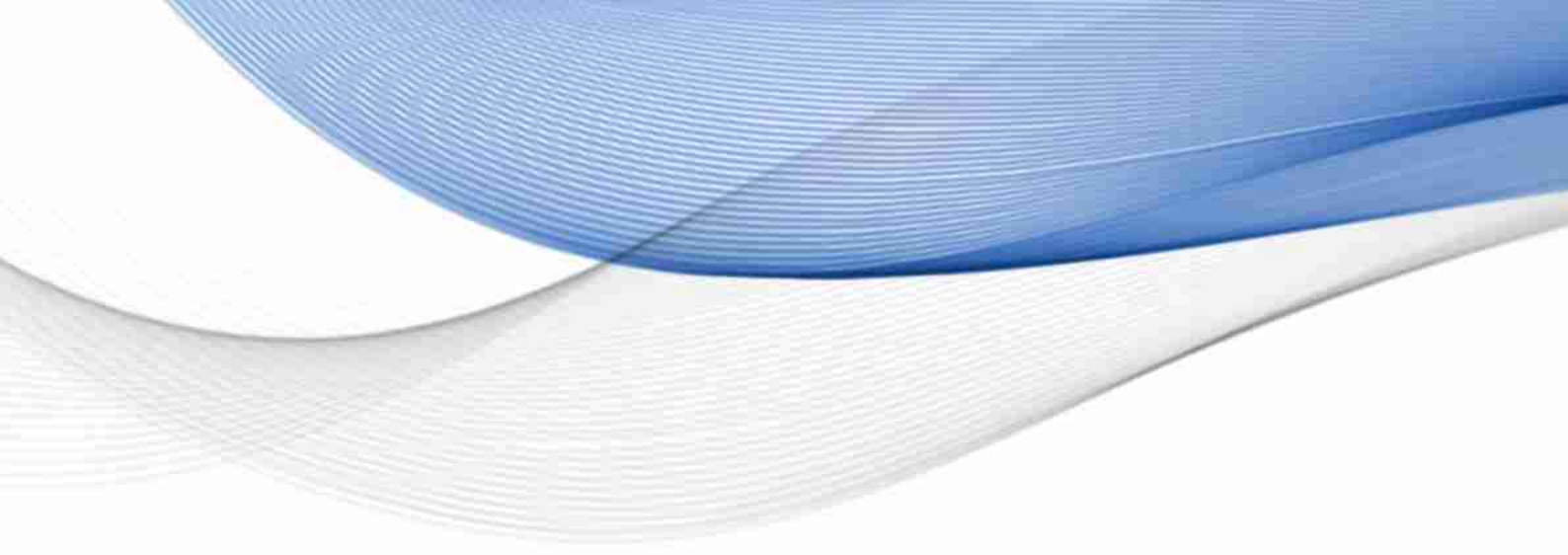




Eplontersen (Wainzua[®]) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów.....	4
Streszczenie.....	5
Słowa kluczowe.....	8
1 Cel raportu.....	9
2 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności.....	10
3 Strategia i technika analityczna.....	12
4 Perspektywa i horyzont czasowy.....	14
5 Metody.....	15
5.1 Opis modelu CMA.....	15
5.1.1 Założenia CMA.....	15
5.1.2 Analizowane koszty.....	16
5.1.2.1 Dawkowanie leków.....	16
5.1.2.2 Koszty zakupu leków.....	16
5.1.2.3 Koszty podania leków.....	17
5.1.2.4 Koszty diagnostyki w programie lekowym.....	17
5.1.2.5 Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności.....	18
5.1.3 Użyteczności.....	18
5.1.4 Współczynnik <i>compliance</i>	21
5.1.5 Przerwanie leczenia.....	21
5.1.6 Dyskontowanie.....	21
5.1.7 Zestawienie parametrów wejściowych.....	22
5.1.8 Analiza wrażliwości.....	22
5.1.9 Analiza progowa.....	23
5.1.10 Walidacja.....	23
5.1.10.1 Walidacja wewnętrzna.....	23
5.1.10.2 Walidacja zewnętrzna.....	23
5.1.10.3 Walidacja konwergencji - przegląd analiz ekonomicznych.....	23
6 Wyniki CMA.....	27
6.1 Analiza podstawowa.....	27
6.2 Analiza wrażliwości.....	27
6.3 Analiza progowa.....	28
6.4 Analiza efektów zdrowotnych i kosztów.....	28
6.5 Analiza konsekwencji kosztów.....	29
7 Dyskusja i ograniczenia.....	32
8 Wyniki końcowe.....	34

9	Podsumowanie i wnioski końcowe	35
10	Aneks	37
10.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	37
10.2	Przegląd systematyczny użyteczności	41
10.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	45
	Spis rysunków	48
	Spis tabel.....	49
	Bibliografia	51

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATTRv-PN	dziedziczna amyloidozą transtyretynową z polineuropatią (ang. <i>variant transthyretin amyloid polyneuropathy</i>)
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MAIC	porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLN	polski złoty
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
STC	porównanie metodą symulacji (ang. <i>simulated treatment comparison</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Wnioskowane wskazanie dla produktu Wainzua® jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL Wainzua).

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że komparator w niniejszej analizie stanowi wutrisyran (Amvuttra®). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Wainzua). Wybór komparatora jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ).

Strategia analityczna

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych porównań pośrednich wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe (AKL Wainzua), w związku z czym mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych klinicznych (Karam 2024, WHF 2023, ABN 2023) oraz rekomendacje innych agencji HTA (m.in. NICE 2024, CDA-AMC 2024, SMC 2025, NHCI 2025, TLV 2025) **przyjęto zbliżoną skuteczność eplontersenu i wutrisyranu w leczeniu ATTRv-PN**. W związku z tym, konserwatywnie zastosowano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania, natomiast dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji.

Struktura i parametry analizy

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu Wainzua® w ramach nowej grupy limitowej w katalogu B w istniejącym programie lekowym *B.170 Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)*, gdzie kryteria włączenia i wykluczenia będą takie same, jak dla wutrisyranu. Oficjalna proponowana cena zbytu netto leku Wainzua® wynosi [REDAKTOWANE] PLN/opak. (cena hurtowa brutto: [REDAKTOWANE] PLN), przy czym w ramach instrumentów dzielenia ryzyka Wnioskodawca zobowiązuje się do [REDAKTOWANE]

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany *de novo* w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. Analizy przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta w horyzoncie 1 roku (tj. bez dyskontowania).

W analizie CMA uwzględniono koszty zakupu i podania leków, koszty diagnostyki w programie lekowym oraz koszty kwalifikacji do leczenia i weryfikacji jego skuteczności. Koszt procedur związanych z realizacją programu lekowego oszacowano w oparciu o Zarządzenie nr 72/2025/DSOZ Prezesa NFZ, przyjmując odpowiednie wyceny punktowe oraz koszt jednego punktu na poziomie średniej z 4 ośrodków pochodzących z 4 różnych województw realizujących program lekowy B.170 (Informator o umowach 2025).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy (liczba podań w trybie ambulatoryjnym, *compliance*, przerwanie leczenia) przeprowadzono analizę wrażliwości. Ponadto, przeprowadzono również analizę progową i analizę efektów zdrowotnych i kosztów.

Wyniki

Analiza z RSS

Analiza bez RSS

Wnioski

Instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku refundacyjnego i cena hurtowa brutto z uwzględnieniem RSS będzie rzeczywistym kosztem ponoszonym przez płatnika (NFZ), co oznacza, że stosowanie eplontersenu generuje rocznie PLN wydatki w porównaniu do stosowania wutrisyranu.

Tab. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.

Wariant	Koszt inkrementalny
Eplontersen vs wutrisyran (różnica kosztów, PLN/rok)	
Analiza z RSS	
Analiza bez RSS	

Otrzymane wyniki stanowią uzasadnienie ekonomiczne dla finansowania preparatu Wainzua® w analizowanej populacji chorych.

Obecnie pacjenci mają dostęp do tylko 1 leku (wutrisyranu) spośród 6 terapii modyfikujących przebieg choroby rekomendowanych w wytycznych klinicznych i zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków (eplontersen, inotersen, wutrisyran, patisyran, tafamidis, diflunizal). Proponowana opcja terapeutyczna jest zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z ATTRv-PN.

Eplontersen i wutrisyran mają nieco inny mechanizm działania (ASO vs siRNA), sposób podania (wstrzykiwacz vs ampułko-strzykawka, raz na miesiąc vs raz na kwartał), profil

skuteczności (istotna statystycznie przewaga eplontersenu pod względem jakości życia według skali Norfolk QoL-DN) i bezpieczeństwa (różne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w obu grupach), w związku z czym pozytywna decyzja refundacyjna poszerzy wachlarz dostępnych terapii, umożliwiając lepszy dobór leku do pacjenta.

Refundacja leczenia eplontersenem dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej rekomendowana jest m.in. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC, AWTCC), Francji (HAS), Holandii (NHCI), Niemczech (G-BA), Szwecji (TLV) i Kanadzie (CDA-AMC) - szczegóły w APD Wainzua.

Słowa kluczowe

eplontersen, wutrisyran, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa, polineuropatia, analiza ekonomiczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL Wainzua).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapię refundowane w Polsce uznano, że komparator w niniejszej analizie stanowi wutrisyran (Amvuttra®). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Wainzua).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wynik, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Wainzua® z preparatem Amvuttra® zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (ang. *Cost-Minimization Analysis, CMA*) w związku z tym, iż w analizie klinicznej (AKL Wainzua) założono co najmniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eplontersenu i wutrisyranu (szczegółowy opis; patrz rozdz. 3). Dodatkowo, przedstawiono również analizę konsekwencji kosztów.

Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.
Interwencja (I)	Eplontersen (Wainzua®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL - 45 mg we wstrzyknięciu podskórnym co miesiąc.
Komparator (C)	Wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL - 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące.
Perspektywa	Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.
Horyzont czasowy	1 rok
Parametry	- Koszty nabycia preparatów Wainzua® (dane Wnioskodawcy) i Amvuttra® (Obwieszczenie MZ), koszty podania leków, diagnostyki w programie lekowym oraz kwalifikacji do leczenia i weryfikacji jego skuteczności (Zarządzenie nr 72/2025/DGL, Informator o umowach NFZ 2025); - roczne zużycie leków, - roczna liczba podań leku.
Wyniki (O)	Analiza minimalizacji kosztów: - różnica kosztów stosowania preparatów Wainzua® i Amvuttra®, - progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Wainzua®, - współczynniki efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej. Analiza konsekwencji kosztów.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności

Produkt leczniczy Wainzua® nie jest aktualnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Wainzua® ze środków publicznych w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania w katalogu B w ramach istniejącego programu lekowego B.170. Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1) - proponowane kryteria włączenia do programu są takie same, jak w przypadku wutrisyranu. Zgodnie z Ustawą refundacyjną Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku [...] w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, eplontersen kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania [...]” (Ustawa refundacyjna). Mechanizm działania eplontersenu i wutrisyranu różni się na poziomie molekularnym (ChPL Wainzua, ChPL Amvuttra), ponadto zgodnie z dotychczasową praktyką Ministra Zdrowia dla wszystkich leków w katalogu B tworzone są osobne grupy limitowe. W związku z powyższym, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla eplontersenu w ramach katalogu B.

Oficjalna wnioskowana cena zbytu netto dla preparatu Wainzua® wynosi [REDAKTOWANE] PLN/opak., co oznacza cenę hurtową brutto na poziomie [REDAKTOWANE] PLN/opak. - patrz poniższa tabela.

Tab. 3. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	WLF, PLN	WDŚ
Wainzua, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz 0,8 ml	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	0

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%, przy czym w przypadku leków stosowanych w ramach programów lekowych, wysokość marży hurtowej nie może być wyższa niż 2000 zł; CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy refundacyjnej (Ustawa refundacyjna).

Tab. 4. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant z RSS.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	WLF, PLN	WDŚ
Wainzua, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg/0,8 ml, 1 wstrzykiwacz 0,8 ml					0

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%, przy czym w przypadku leków stosowanych w ramach programów lekowych, wysokość marży hurtowej nie może być wyższa niż 2000 zł; CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3 Strategia i technika analityczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (AKL Wainzua) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie eplontersenu z wutrisyranem, a także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z zastosowaniem wspólnego komparatora. W związku z tym, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eplontersenu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania w porównaniu do wutrisyranu przedstawiono na podstawie porównań pośrednich z dostosowaniem populacji przeprowadzonych metodą MAIC i STC bez odniesienia do wspólnej grupy kontrolnej (ang. *unanchored*) z wykorzystaniem danych z badań NEURO-TTTransform i HELIOS-A.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych porównań pośrednich, obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w przypadku niemal wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności:

- zmiany wyniku skali mNIS+7 od wartości wyjściowych;
- zmiany stężenia TTR w surowicy od wartości wyjściowych;
- zmiany wyniku skali R-ODS od wartości wyjściowych;
- zmiany wyniku skali mBMI od wartości wyjściowych;
- zmiany wyniku skali 10-MWT od wartości wyjściowych.

Jedynie w przypadku oceny jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN uzyskano istotne statystycznie przewagi na korzyść eplontersenu.

Podobnie, wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem (ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu.

Wyniki otrzymane metodą niezakotwiczonego porównania MAIC i STC oraz w modelach referencyjnym i alternatywnym były spójne. Zostały one również potwierdzone dla wybranych punktów końcowych w dodatkowych analizach, [REDACTED]

[REDACTED] co daje lepsze podstawy do wnioskowania.

Mając na uwadze powyższe uznano, że eplontersen i wutrisyran są porównywalnymi opcjami terapeutycznymi pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Wykazana przewaga eplontersenu nad wutrisyranem w przypadku zaledwie jednego punktu końcowego (jakość życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN) nie może świadczyć o przewadze jednego leku nad drugim, w szczególności mając na uwadze ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich (niezakotwiczone MAIC i STC), jak również rodzaj punktu końcowego (punkt końcowy raportowany przez pacjenta). Do takich samych wniosków prowadzą analizy ocenione przez inne agencje HTA (m.in. NICE 2024, CDA-AMC 2024, SMC 2025, NHCI 2025, TLV 2025). O porównywalności eplontersenu i wutrisyranu świadczą również zidentyfikowane w APD Wainzua najnowsze wytyczne kliniczne, które tak samo pozycjonują oba leki (Karam 2024, WHF 2023, ABN 2023).

W związku z powyższym, dla porównania opłacalności stosowania eplontersenu z wutrisyranem zastosowaną techniką analityczną jest technika minimalizacji kosztów. Takie samo podejście zastosowano w analizach złożonych do innych agencji HTA, m.in. NICE (NICE STA 2024).

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów dla porównania eplontersenu z wutrisyranem jest koszt inkrementalny wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (koszt inkrementalny = koszt stosowania ocenianej technologii medycznej - koszt stosowania technologii opcjonalnej).

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność eplontersenu i wutrisyranu. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika, porównując dotychczasową refundowaną terapię z terapią wnioskowaną, pokazując dodatkowo ceny progowe zrównujące koszt obu terapii. Dodatkowo przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów.

4 Perspektywa i horyzont czasowy

Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta (brak współpłacenia).

Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych [...]. W przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie minimalizacji kosztów przyjęto długość horyzontu czasowego równą 1 rok.

5 Metody

5.1 Opis modelu CMA

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: CMA_BIA_Wainzua.xlsm) wykonany *de novo* w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) w modelu uwzględniono jedynie koszty istotne z punktu widzenia płatnika. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word® przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

5.1.1 Założenia CMA

W analizie przyjęto podstawowe założenia:

- Założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie eplontersenu i wutrisyranu.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta w horyzoncie 1 roku.
- Horyzont czasowy analizy nie przekracza 1 roku, w związku z czym w analizach nie uwzględniono dyskontowania.
- Schematy dawkowania eplontersenu i wutrisyranu oraz liczbę i miejsce podania leków, przyjęto zgodnie z informacjami zamieszczonymi w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL Wainzua i ChPL Amvuttra).
- W wariantcie podstawowym założono pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich i brak możliwości przerwania leczenia (skrajne scenariusze testowano w ramach analizy wrażliwości).
- W oszacowaniach uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z realizacją programu lekowego, tj. koszty zakupu i podania leków, diagnostyki w programie lekowym oraz koszty kwalifikacji do leczenia i weryfikacji jego skuteczności.
- Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności eplontersenu i wutrisyranu założono, że zużycie zasobów związanych z leczeniem objawowym jest na takim samym poziomie w obu grupach, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).
- Mając na uwadze założenie o podobnym bezpieczeństwie stosowania eplontersenu i wutrisyranu założono, że zużycie zasobów związanych z leczeniem powikłań/zdarzeń niepożądanych jest na takim samym poziomie w obu grupach, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (koszt nieróżnicujący).

- W przypadku obu leków zalecana jest suplementacja witaminy A w dawce 2,5-3 tys. j.m. witaminy A na dobę (ChPL Wainzua, ChPL Amvuttra), w związku z czym koszt suplementacji witaminy A uznano jako nieróżnicujący analizowanych opcji terapeutycznych i nie uwzględniono go w niniejszej analizie.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i wutrisyranu - patrz: AKL Wainzua.

5.1.2 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt zakupu leków: Wainzua® i Amvuttra®,
- koszt podania leków,
- koszt diagnostyki w programie lekowym,
- koszt kwalifikacji do leczenia i weryfikacji jego skuteczności.

Koszt procedur związanych z realizacją programu lekowego oszacowano w oparciu o Zarządzenie nr 72/2025/DSOZ Prezesa NFZ, przyjmując odpowiednie wyceny punktowe oraz koszt jednego punktu na poziomie średniej z 4 ośrodków pochodzących z 4 różnych województw realizujących program lekowy B.170 (Informator o umowach 2025).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365 dni.

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, wskazujące na porównywalną skuteczność eplontersenu i wutrisyranu (AKL Wainzua) przyjęto, że zużycie zasobów (leków, wizyt, hospitalizacji, badań, procedur) w ramach terapii standardowej/leczenia objawowego w przypadku stosowania obu preparatów jest na takim samym poziomie, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, wskazujące na porównywalne bezpieczeństwo eplontersenu i wutrisyranu (AKL Wainzua), w CMA nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań po zastosowaniu poszczególnych leków (koszt nieróżnicujący).

Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta. Poniżej przedstawiono koszty przyjęte w analizie.

5.1.2.1 Dawkowanie leków

Zgodnie z ChPL Wainzua zalecana dawka eplontersenu wynosi 45 mg we wstrzyknięciu podskórnym co miesiąc.

Zgodnie z ChPL Amvuttra zalecana dawka wutrisyranu wynosi 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące.

5.1.2.2 Koszty zakupu leków

Wnioskowane ceny leku Wainzua® przedstawiono w rozdz. 2 zgodnie z danymi Wnioskodawcy, natomiast ceny dla preparatu Amvuttra® przyjęto zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty zakupu preparatów Wainzua® i Amvuttra® z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

Tab. 5. Koszt zakupu leków.

Lek	Koszt NFZ oraz wspólny NFZ i pacjenta
Eplontersen (Wainzua®), PLN/opak. (z RSS)	
Eplontersen (Wainzua®), PLN/opak (bez RSS)	
Wutrisyran (Amvuttra®), PLN/opak.	306 393,73

5.1.2.3 Koszty podania leków

Preparaty Wainzua® i Amvuttra® podawane są we wstrzyknięciach podskórnych, w związku z czym założono ich podawanie w trybie ambulatoryjnym.

Zgodnie z ChPL Wainzua i ChPL Amvuttra oba leki mogą być podawane samodzielnie przez pacjentów lub ich opiekunów w domu po otrzymaniu od osoby należącej do fachowego personelu medycznego wskazówek dotyczących prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych. W przypadku preparatu Wainzua® pierwsze wstrzyknięcie przez pacjenta lub opiekuna powinno być wykonane pod kierunkiem odpowiednio wykwalifikowanego przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

W związku z powyższym, w przypadku obu leków założono 1 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” w analizowanym horyzoncie czasowym. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2025/DGL - 108,16 pkt. Wycenę 1 pkt przyjęto na poziomie 1,80 PLN/pkt (Informator o umowach 2025 - średnia z 4 ośrodków pochodzących z 4 różnych województw realizujących świadczenie „Program lekowy - leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej”). Koszt 1 wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 194,15 PLN.

Tab. 6. Koszty podania leków (Zarządzenie nr 72/2025/DGL, Informator o umowach 2025).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN/pkt	Koszt, PLN
5.08.07.000000	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,80	194,15

Zgodnie z sugestią NICE EAG (*External Assessment Group*), nie wszyscy pacjenci będą chcieli lub mogli przyjmować leki w domu, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano częściowe lub całkowite przyjmowanie leków w warunkach ambulatoryjnych (NICE STA 2024).

5.1.2.4 Koszty diagnostyki w programie lekowym

Wartość punktową „Diagnostyki w programie leczenia dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej” przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 72/2025/DGL na 1 141,80 pkt. Wycenę 1 pkt przyjęto na poziomie 1,80 PLN/pkt (Informator o umowach 2025 - średnia z 4 ośrodków

pochodzących z 4 różnych województw realizujących świadczenie „Program lekowy - leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej”). Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym B.170 z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 2 049,53 PLN.

Tab. 7. Koszty diagnostyki w programie lekowym (Zarządzenie nr 72/2025/DGL, Informator o umowach 2025).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN/pkt	Koszt roczny, PLN
5.08.08.0000298	Diagnostyka w programie leczenia dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej	1141,80	1,80	2 049,53

5.1.2.5 Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii w programie lekowym B.170 dokonuje Zespół Koordynujący ds. Leczenia Rzadkich Chorób Neurologicznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.

Wartość punktową „kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności” przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 72/2025/DGL na 338,00 pkt. Wycenę 1 pkt przyjęto na poziomie 1,80 PLN/pkt (Informator o umowach 2025 - średnia z 4 ośrodków pochodzących z 4 różnych województw realizujących świadczenie „Program lekowy - leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej”). Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 606,71 PLN w pierwszym roku i 1213,42 w kolejnych latach. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto koszt dla pierwszego roku leczenia, tj. 606,71 PLN (koszt nieróżnicujący).

Tab. 8. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności (Zarządzenie nr 72/2025/DGL, Informator o umowach 2025).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN/pkt	Koszt roczny, PLN
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	1,80	606,71

5.1.3 Użyteczności

W myśl Rozporządzenia MZ, w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ):

- 1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- 2) oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, **dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych**;
- 3) kalkulację **ceny zbytu netto** wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W niniejszej analizie ekonomicznej jedyną refundowaną technologią opcjonalną jest preparat Amvuttra®. W ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność preparatu Wainzua® oraz Amvuttra®, stąd wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma żadnego wpływu na analizę, jednakże przedstawiono to oszacowanie ze względów formalnych.

Strategie wyszukiwania i diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z ATTRv-PN przedstawiono w aneksie 10.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji pacjentów z ATTRv-PN,
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w przedziale od 0 do 1 (dopuszczono możliwość wartości ujemnych opisujących stany gorsze od śmierci),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla pacjentów z ATTRv-PN,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułów i abstraktów z celem pracy. Do dnia 27 października 2025 r. zidentyfikowano 3 publikacje, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Ostatecznie do przeglądu włączono 2 publikacje, które opisano poniżej.

W publikacji Inês 2020 przedstawiono wyniki wieloośrodkowego badania obserwacyjnego z udziałem dorosłych pacjentów portugalskiego pochodzenia, cierpiących na dziedziczną amyloidozę transtyretynową z polineuropatią (hATTR-PN), włączonych do rejestru THAOS (ang. *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*). THAOS jest rejestrem pacjentów gromadzącym informacje dotyczące demografii, charakterystyki choroby, obecnego i wcześniejszego leczenia, historii rodzinnej, wyników biopsji oraz wyników rutynowych pomiarów wykonywanych w praktyce klinicznej, w tym wyników kwestionariusza EQ-5D-3L. W badaniu obserwacja pacjentów z hATTR-PN trwała maksymalnie 10 lat, od momentu powstania THAOS (2007) do daty odcięcia (31 grudnia 2016 r.). Pacjenci byli rekrutowani w

jednym z dwóch portugalskich ośrodków referencyjnych. Do badania włączono zarówno bezobjawowych nosicieli genów z mutacją Val30Met, jak i pacjentów z objawami choroby. Z analizy wykluczono osoby nieposiadające mutacji Val30Met oraz pacjentów, u których dane z kwestionariusza EQ-5D-3L były niekompletne. W przypadku pacjentów z hATTR-PN dane EQ-5D zebrano podczas włączenia do THAOS (wartości wyjściowe) i podczas kolejnych wizyt w trakcie praktyki klinicznej. Do obliczenia wyniku indeksu EQ-5D-3L (wartość użyteczności) dla pacjentów z hATTR-PN wykorzystano portugalski zbiór wartości. Wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L z rejestru THAOS były dostępne dla 621 bezobjawowych nosicieli mutacji Val30Met i 733 pacjentów z objawami. Z analizy wykluczono łącznie 4 pacjentów niebędących nosicielami mutacji i 5 pacjentów z niekompletnymi danymi EQ-5D-3L.

Wiek powyżej 70 lat, niższy poziom wykształcenia, dłuższy czas trwania choroby, brak leczenia i wyższy stopień zaawansowania choroby wiązały się z gorszą HRQoL ($p < 0,05$). Oczekiwana ogólna wartość użyteczności dla pacjentów nieleczonych i pacjentów leczonych wyniosła odpowiednio 0,56 (0,012) i 0,59 (0,009). Wśród nieleczonych pacjentów zaobserwowano spadek jakości życia w miarę upływu czasu (wizyty) ($p < 0,05$), natomiast u leczonych pacjentów stwierdzono poprawę bądź utrzymanie jakości życia na tym samym poziomie na przestrzeni lat (interakcja leczenie/wizyta, $p < 0,05$). Nie stwierdzono różnic w użyteczności pomiędzy płciami ($p = 0,910$) ani wśród pacjentów z chorobą o wczesnym początku w porównaniu z pacjentami z chorobą o późnym początku ($p = 0,254$). Wyniki analizy eksploracyjnej nie wykazały różnicy w użyteczności pomiędzy ośrodkami referencyjnymi ($p = 0,210$). Średnie wartości użyteczności dla każdego stadium choroby według skali Coutinho i PND przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 9. Średnie wartości użyteczności obliczone na podstawie rejestru THAOS w zależności od stadium według skali Coutinho (Inês 2020).

Stadium Coutinho	Użyteczność	SE
I	0,60	0,008
II	0,39	0,028
III	0,03	0,054

SE - błąd standardowy.

Tab. 10. Średnie wartości użyteczności obliczone na podstawie rejestru THAOS według stadium PND (Inês 2020).

Stadium PND	Użyteczność	SE
I	0,63	0,009
II	0,52	0,014
IIIA	0,41	0,033
IIIB	0,23	0,054
IV	0,01	0,005

SE - błąd standardowy.

W publikacji **Obici 2020** przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania RCT APOLLO, mającego na celu ocenę skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa patisyranu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów cierpiących na dziedziczną amyloidozę transtyretynową z polineuropatią. W

badaniu APOLLO pacjenci otrzymywali patisyran w dawce 0,3 mg/kg (n = 148) lub placebo (n = 77) dożylnie raz na trzy tygodnie przez 18 miesięcy. Do oceny różnych aspektów jakości życia wykorzystano kilka mierników, w tym EQ-5D-5L. Wyjściowy wynik kwestionariusza EQ-5D-5L w grupie patisyranu i placebo wynosił 0,6, po 9 mies. leczenia różnica między grupami wynosiła 0,1 na korzyść patisyranu, natomiast po 18 mies. leczenia - 0,2 na korzyść patisyranu.

W niniejszej analizie przyjęto średnią wartość dla stadiów I i II w skali Coutinho pochodzącą z badania Inês 2020 na poziomie 0,5.

5.1.4 Współczynnik *compliance*

W wariancie podstawowym założono pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich w przypadku obu leków, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ obniżenia *compliance* na wyniki (np. w przypadku przyjmowania leku samodzielnie w domu, opóźnienia lub pominięcia dawki z powodu działań niepożądanych). Z powodu braku danych literaturowych w ramach analizy wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.5 Przerwanie leczenia

W treści programu lekowego B.170 istnieje kilka czynników, które mogą wpłynąć na decyzje o przerywaniu leczenia, w tym m.in. progresja polineuropatii do stadium III wg klasyfikacji Coutinho lub progresja objawów kardiomiopatii do klasy NYHA III lub IV, wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia, wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, okres ciąży lub karmienia piersią, brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. Weryfikacja skuteczności leczenia po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.

W analizie podstawowej założono brak przerywania leczenia, natomiast w analizie wrażliwości testowano skrajne warianty z możliwością przerywania leczenia [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 0% dla kosztów, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza 1 roku.

5.1.7 Zestawienie parametrów wejściowych

W poniższej tabeli przedstawiono parametry wejściowe w modelu CMA w wariancie podstawowym.

Tab. 11. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w wariancie podstawowym.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Parametry kosztowe	
Koszt preparatu Wainzua®, PLN/opak. - z RSS	
Koszt preparatu Wainzua®, PLN/opak. - bez RSS	
Koszt preparatu Amvuttra®, PLN/opak.	306 393,73
Koszt podania leku, PLN	194,15
Koszt diagnostyki w programie lekowym, PLN/rok	2 049,53
Koszt kwalifikacji do leczenia i weryfikacji skuteczności, PLN	606,71
Pozostałe parametry	
Liczba wizyt w roku	1
Horyzont czasowy analizy	1 rok
Compliance	100%
Przerwanie leczenia	0%
Stopa dyskontowa	nie uwzględniono

5.1.8 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych lub niepewnych danych wejściowych.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższych tabelach, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 12. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Rozdział
SA 1	Liczba podań w trybie ambulatoryjnym	1. podanie (kolejne podania w domu)		5.1.2.3
SA 2				
SA 3	Compliance	100%		5.1.4
SA 4				
SA 5	Przerwanie leczenia	Brak		5.1.5
SA 6				

5.1.9 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić w postaci:

- ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, tj. ceny zbytu netto produktu Wainzua®, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania produktu Wainzua® a preparatu Amvuttra® jest równa 0;
- ceny zbytu netto (CZN) wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii, nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, tj. ceny zbytu netto produktu Wainzua®, przy której koszt stosowania produktu Wainzua® nie jest wyższy niż koszt preparatu Amvuttra®.

5.1.10 Walidacja

5.1.10.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia błędów związanych z obliczeniami. Walidację przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Otrzymane wyniki analizowano pod kątem logicznej spójności.

5.1.10.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano żadnych badań oraz innych doniesień umożliwiających porównanie z wynikami analizy, w związku z czym przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było niemożliwe.

5.1.10.3 Walidacja konwergencji - przegląd analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla eplontersenu.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 10.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji lub analiz minimalizacji kosztów dla eplontersenu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u

dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem tj. wutrisyranem;

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji lub analizy minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Wainzua® w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania w porównaniu z wutrisyranem,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 27 października 2025 r. nie zidentyfikowano publikacji, których pełne teksty należałoby ocenić pod kątem zgodności z kryteriami włączenia do przeglądu i wykluczenia z niego.

W toku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono raporty NICE STA 2024 i CDA-AMC 2025, które opisano w tabeli poniżej.

Listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w rozdz. 10.1.

Tab. 13. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, które nie spełniły kryteriów włączenia, ale mogą dostarczyć wartościowych informacji na temat budowy modelu i opłacalności leczenia.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Analizy minimalizacji kosztów			
NICE 2024	STA Porównanie kosztów	- Porównanie kosztów stosowania eplontersenu i wutrisyranu w leczeniu dorosłych pacjentów z hATTR z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. - Perspektywa płatnika publicznego w UK. - Horyzont: 5 lat. - Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty zakupu i podania leków. - Dyskontowanie: brak. - Przerwanie leczenia po takim samym okresie stosowania leków, następnie BSC.	<u>Bezpośrednie koszty medyczne:</u> - EPL: dane poufne; - WUT: dane poufne; - EPL vs WUT: dane poufne; Stosowanie eplontersenu jest związane z oszczędnościami w porównaniu do stosowania wutrisyranu.
Analizy kosztów użyteczności			
CDA-AMC 2025	Analiza kosztów-użyteczności	- Porównanie opłacalności stosowania eplontersenu i wutrisyranu (inotersenu i patisyranu) w leczeniu dorosłych pacjentów z hATTR-PN. - Perspektywa płatnika publicznego w Kanadzie. - Horyzont: dożywotni (47 lat). - Struktura modelu: model Markowa z 4 stanami zdrowia (1, 2 i 3 stopień zaawansowania według Coutinho oraz zgon) i 4-tyg. długością cyklu. - Charakterystyka pacjentów na podstawie badania NEURO-TTRansform. - Skuteczność eplontersenu na podstawie badania NEURO-TTRansform, komparatorów - na podstawie MAIC nieodnoszącego się do wspólnej referencji.	<u>Koszty:</u> - EPL: 5 341 196 CAD; - WUT: 5 383 183 CAD; - EPL vs WUT: 41 987 CAD; <u>QALY:</u> - EPL: 7,34; - WUT: 7,25; - EPL vs WUT: -0,09; <u>ICUR:</u>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		• Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L w badaniu NEURO-TTRansform przeliczonych z użyciem kanadyjskiego zestawu użyteczności. • Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty zakupu i podania leków, monitorowania leczenia, progresji choroby, zużycia zasobów związanych z monitorowaniem choroby i leczenia zdarzeń niepożądanych. • <i>Compliance</i>: bd (prawdopodobnie 100%); • Dyskontowanie na poziomie 1,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	• Dominacja EPL nad WUT. Z powodu ograniczeń porównań pośrednich oraz założeń modelu ekonomicznego nie ma wystarczających argumentów za wyższym finansowaniem EPL w porównaniu do komparatorów - koszt refundacji EPL nie powinien być wyższy niż koszt najtańszego leku aktualnie finansowanego w analizowanej populacji chorych.

6 Wyniki CMA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Wainzua® w porównaniu z preparatem Amvuttra® w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.9). Ponadto, przeprowadzono analizę efektów zdrowotnych i kosztów oraz analizę konsekwencji kosztów.

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu inkrementalnego wyrażającego różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (koszt inkrementalny = koszt stosowania eplontersenu - koszt stosowania wutrisyranu).

6.1 Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w horyzoncie 1 roku przedstawiono poniżej.

W wariancie podstawowym z RSS stosowanie produktu leczniczego Wainzua® generuje [REDACTED] wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Amvuttra® o [REDACTED] PLN/rok, natomiast w wariancie bez RSS oszacowane wydatki są [REDACTED]

Tab. 14. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ: eplontersen vs wutrisyran.

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	Eplontersen	Wutrisyran	Eplontersen	Wutrisyran
Koszt zakupu leków, PLN	[REDACTED]	1 225 575	[REDACTED]	1 225 575
Koszt podania leków, PLN	194	194	194	194
Koszt diagnostyki, PLN	2 050	2 050	2 050	2 050
Koszt kwalifikacji do leczenia i weryfikacji skuteczności, PLN	607	607	607	607
Koszt całkowity, PLN	[REDACTED]	1 228 425	[REDACTED]	1 228 425
Koszt inkrementalny, PLN	[REDACTED]		[REDACTED]	

6.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.1.8.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanych kosztów inkrementalnych, przy czym największy wpływ odnotowano w przypadku [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości w horyzoncie 1 roku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości: eplontersen vs wutrisyran.

Wariant	Z RSS		Bez RSS	
	Δ koszty, PLN	Zmiana	Δ koszty, PLN	Zmiana
BC	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 2	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 3	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 4	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 5	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 6	██████████	██████████	██████████	██████████

6.3 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Wainzua®, przy których koszt inkrementalny, wyrażający różnicę kosztów analizowanej interwencji i przyjętego komparatora, jest równy 0,00 PLN.

W wariancie podstawowym cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi ██████████ PLN/opak. - w wariancie z RSS cenę produktu leczniczego Wainzua® należałoby ██████████ względem ceny wyjściowej, natomiast w wariancie bez RSS - ██████████ względem ceny wyjściowej. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Wyniki analizy progowej: eplontersen vs wutrisyran.

Wariant	Z RSS		Bez RSS	
	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*
BC	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 2	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 3	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 4	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 5	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 6	██████████	██████████	██████████	██████████

CZN - cena zbytu netto; * względem wnioskowanej ceny zbytu netto.

6.4 Analiza efektów zdrowotnych i kosztów

Oszacowanie kosztu stosowania technologii wnioskowanej i refundowanej technologii opcjonalnej przedstawiono w rozdz. 6.1 i 6.2. Efekty zdrowotne (użyteczność) przyjęto na poziomie 0,50 (patrz rozdz. 5.1.2.5).

Oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej, tj. preparatu Amvuttra®, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Współczynniki efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej, tj. preparatu Amvuttra®.

Wariant	Współczynnik
BC	0,0000004
SA 1	0,0000004
SA 2	0,0000004
SA 3	0,0000004
SA 4	0,0000005
SA 5	0,0000004
SA 6	0,0000005

W wariantcie podstawowym cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów wynosi ██████████ PLN/opak. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów.

Wariant	Z RSS		Bez RSS	
	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*
BC	██████████	██	██████████	██
SA 1	██████████	██	██████████	██
SA 2	██████████	██	██████████	██
SA 3	██████████	██	██████████	██
SA 4	██████████	██	██████████	██
SA 5	██████████	██	██████████	██
SA 6	██████████	██	██████████	██

CZN - cena zbytu netto; * w stosunku do wnioskowanej CZN.

6.5 Analiza konsekwencji kosztów

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych stosowania eplontersenu i wutrisyranu.

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla eplontersenu i wutrisyranu wykazało niższe koszty stosowania eplontersenu w wariantcie z RSS (oraz wyższe w wariantcie bez RSS) w porównaniu do wutrisyranu, przy braku różnic klinicznych (założenie o porównywalnej skuteczności na podstawie dostępnych dowodów naukowych).

Tab. 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji - analiza z RSS i bez RSS: eplontersen vs wutrisyran.

Punkt końcowy	Eplontersen - z RSS	Eplontersen - bez RSS	Wutrisyran
Konsekwencje zdrowotne: eplontersen vs wutrisyran			
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eplontersenu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania w porównaniu do wutrisyranu przedstawiono na podstawie porównań pośrednich z dostosowaniem populacji przeprowadzonych metodą MAIC i STC bez odniesienia do wspólnej grupy referencyjnej (ang. <i>unanchored</i>) z wykorzystaniem danych z badań NEURO-TTTransform i HELIOS-A. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych porównań pośrednich, obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w przypadku niemal wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. zmiany od wartości wyjściowych wyniku skali mNIS+7, stężenia TTR w surowicy, wyniku skali R-ODS, wyniku skali mBMI oraz wyniku skali 10-MWT. Jedynie w przypadku oceny jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN uzyskano istotne statystycznie przewagi na korzyść eplontersenu. Podobnie, wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem (ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu. Wyniki otrzymane metodą niezakotwiczonego porównania MAIC i STC oraz w modelach referencyjnym i alternatywnym były spójne. Zostały one również potwierdzone dla wybranych punktów końcowych w dodatkowych analizach, [REDACTED] co daje lepsze podstawy do wnioskowania. Mając na uwadze powyższe uznano, że eplontersen i wutrisyran są porównywalnymi opcjami terapeutycznymi pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Wykazana przewaga eplontersenu nad wutrisyranem w przypadku zaledwie jednego punktu końcowego (jakość życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN) nie może świadczyć o przewadze jednego leku nad drugim, w szczególności mając na uwadze ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich (niezakotwiczone MAIC i STC), jak również rodzaj punktu końcowego (punkt końcowy raportowany przez pacjenta). Do takich samych wniosków prowadzą analizy ocenione przez inne agencje HTA (m.in. NICE 2024, CDA-AMC 2024, SMC 2025, NHCI 2025, TLV 2025). O porównywalności eplontersenu i wutrisyranu świadczą również zidentyfikowane w APD Wainzua najnowsze wytyczne kliniczne, które tak samo pozycjonują oba leki (Karam 2024, WHF 2023, ABN 2023).			
Koszty terapii, PLN/rok			
Koszt zakupu leków, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	1 225 575
Koszt podania leków, PLN	194	194	194
Koszt diagnostyki, PLN	2 050	2 050	2 050

Punkt końcowy	Eplontersen - z RSS	Eplontersen - bez RSS	Wutrisyran
Koszt kwalifikacji do leczenia i weryfikacji skuteczności, PLN	607	607	607
Koszt całkowity, PLN	██████	██████	1 228 425

W celu zaadresowania niepewności co do kosztów podania, współczynnika *compliance* oraz odsetka przerwania leczenia, stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości i oceniano, które parametry wejściowe miały najbardziej krytyczny wpływ na wyniki. Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanych kosztów inkrementalnych, przy czym największy wpływ odnotowano w przypadku [REDACTED]

Wprowadzenie finansowania analizowanej interwencji zwiększy dostęp do skutecznego leczenia modyfikującego przebieg ATTR-PN, co jest szczególnie istotne, ponieważ wutrisyran stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować jej przebieg.

Eplontersen i wutrisyran mają nieco inny mechanizm działania (ASO vs siRNA), sposób podania (wstrzykiwacz vs ampułko-strzykawka, raz na miesiąc vs raz na kwartał), profil skuteczności (istotna statystycznie przewaga eplontersenu pod względem jakości życia według skali Norfolk QoL-DN) i bezpieczeństwa (różne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w obu grupach), w związku z czym pozytywna decyzja refundacyjna poszerzy wachlarz dostępnych terapii, umożliwiając lepszy dobór leku do pacjenta.

Refundacja leczenia eplontersenem dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej rekomendowana jest m.in. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC, AWTCC), Francji (HAS), Holandii (NHCI), Niemczech (G-BA), Szwecji (TLV) i Kanadzie (CDA-AMC) - szczegóły w APD Wainzua.

8 Wyniki końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania eplontersenu z wutrisyranem w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania przedstawiono poniżej, przy czym należy podkreślić, że instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku refundacyjnego i cena hurtowa brutto z uwzględnieniem RSS będzie rzeczywistym kosztem ponoszonym przez płatnika (NFZ).

Analiza z RSS

Analiza bez RSS

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Wnioskowane wskazanie dla produktu Wainzua® jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL Wainzua).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że komparator w niniejszej analizie stanowi wutrisyran (Amvuttra®).

W wariantcie podstawowym założono finansowanie leku Wainzua® w katalogu B w ramach nowej grupy limitowej przy proponowanej cenie zbytu netto na poziomie [REDAKTOWANE] PLN/opak. (cena hurtowa brutto: [REDAKTOWANE]), przy czym w ramach instrumentów dzielenia ryzyka Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Analizy przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta w horyzoncie 1 roku (tj. bez dyskontowania).

Instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku refundacyjnego i cena hurtowa brutto z uwzględnieniem RSS będzie rzeczywistym kosztem ponoszonym przez płatnika (NFZ), w związku z czym stosowanie eplontersenu generuje [REDAKTOWANE] wydatki w porównaniu do stosowania wutrisyranu.

Tab. 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.

Wariant	Koszt inkrementalny
Eplontersen vs wutrisyran (różnica kosztów, PLN/rok)	
Analiza z RSS	[REDAKTOWANE]
Analiza bez RSS	[REDAKTOWANE]

Otrzymane wyniki stanowią uzasadnienie ekonomiczne dla finansowania preparatu Wainzua® w analizowanej populacji chorych.

Obecnie pacjenci mają dostęp do tylko 1 leku (wutrisyranu) spośród 6 terapii modyfikujących przebieg choroby rekomendowanych w wytycznych klinicznych i zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków (eplontersen, inotersen, wutrisyran, patisyran, tafamidis, diflunizal). **Proponowana opcja terapeutyczna jest zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z ATTRv-PN.**

Eplontersen i wutrisyran mają nieco inny mechanizm działania (ASO vs siRNA), sposób podania (wstrzykiwacz vs ampułko-strzykawka, raz na miesiąc vs raz na kwartał), profil skuteczności (istotna statystycznie przewaga eplontersenu pod względem jakości życia według skali Norfolk QoL-DN) i bezpieczeństwa (różne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w obu grupach), w związku z czym pozytywna decyzja refundacyjna poszerzy wachlarz dostępnych terapii, umożliwiając lepszy dobór leku do pacjenta.

Refundacja leczenia eplontersenem dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej rekomendowana jest m.in. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC, AWTCC), Francji (HAS), Holandii (NHCI), Niemczech (G-BA), Szwecji (TLV) i Kanadzie (CDA-AMC) – szczegóły w APD Wainzua.

10 Aneks

10.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia eplontersenem w porównaniu do wutrisiranu.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 27.10.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla eplontersenu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27.10.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR ATTR [tw] OR ATTRv [tw] OR ATTRh [tw] OR hATTR [tw] OR ATTRm [tw]	3 818
#2	"Amyloidosis, Familial"[Mesh]	3 782
#3	"Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh]	2 995
#4	"Amyloidosis" [Mesh] OR amyloidosis [TW] OR amyloidoses [TW]	41 186
#5	hereditary [TW] OR familial [TW]	254 202
#6	transthyretin [TW] OR prealbumin [TW]	14 503
#7	"Polyneuropathies"[Mesh] OR polyneuropathies [tw] OR polyneuropathy [tw]	44 823
#8	#1 AND #7	788
#9	#2 AND #6 AND #7	1 004
#10	#3 AND #6 AND #7	968
#11	#4 AND #5 AND #6 AND #7	1 690
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1 743
#13	eplontersen [Supplementary Concept] OR eplontersen [tw] OR wainzua [tw] OR wainua [tw]	38
#14	vutrisiran [tw] OR amvuttra [tw]	104
#15	#13 OR #14	128
#16	Costs and cost analysis [mh]	282 785
#17	Cost allocation [mh]	2 020
#18	Cost-benefit analysis [mh]	99 189
#19	Cost control [mh]	34 614
#20	Cost savings [mh]	13 121

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#21	Cost of illness [mh]	38 973
#22	Cost sharing [mh]	4 930
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	282 785
#24	#12 AND #15 AND #23	0

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla eplontersenu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 27.10.2025 r.

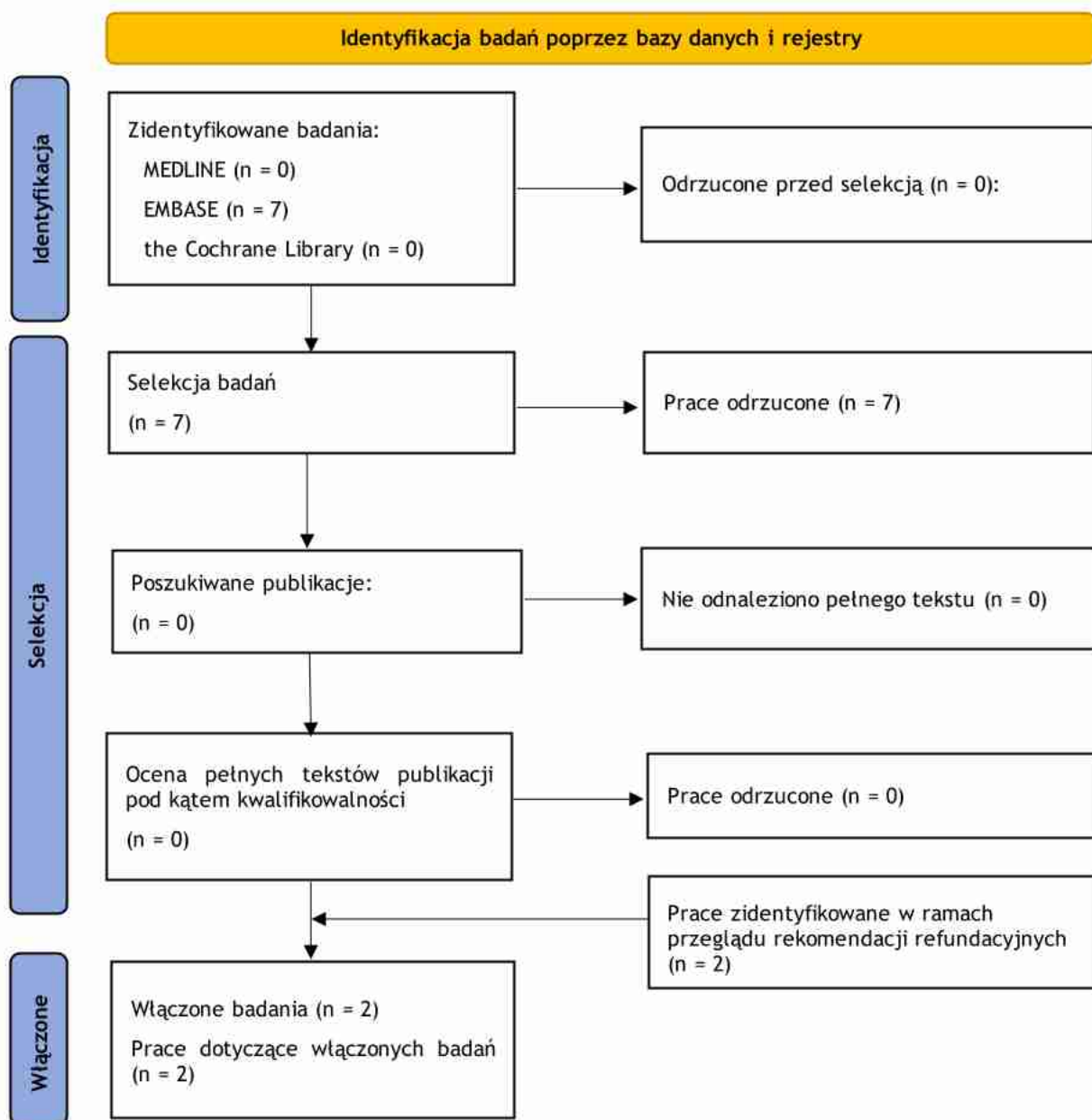
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'hereditary transthyretin amyloidosis'/exp OR ATTR OR ATTRv OR ATTRh OR hATTR OR ATTRm	8 822
#2	'familial amyloidosis'/exp	5 460
#3	'familial amyloid polyneuropathy'/exp	2 547
#4	'transthyretin amyloid neuropathy'/exp	139
#5	'amyloidosis'/exp OR amyloidosis OR amyloidoses	79 173
#6	hereditary OR familial	371 299
#7	transthyretin OR prealbumin	25 582
#8	'polyneuropathy'/exp OR polyneuropathy OR polineuropathies	69 540
#9	#1 AND #8	1 939
#10	#2 AND #7 AND #8	2 129
#11	#3 AND #7	1 792
#12	#4 AND #6 AND #8	108
#13	#5 AND #6 AND #7 AND #8	3 357
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3 729
#15	'eplontersen'/exp OR eplontersen OR Wainzua OR Wainua	157
#16	'vutrisiran'/exp OR vutrisiran OR Amvuttra	364
#17	#15 OR #16	440
#18	'Cost benefit analysis'/exp	102 233
#19	'Cost effectiveness analysis'/exp	216 253
#20	'Cost of illness'/exp	22 822
#21	'Cost control'/exp	82 586
#22	'Cost minimization analysis'/exp	4 354
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	389 440
#24	#14 AND #17 AND #23	7
#25	#24 AND [embase]/lim	7

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla eplontersenu w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 27.10.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Amyloidosis, Familial] explode all trees	137

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#3	MeSH descriptor: [Amyloid Neuropathies, Familial] explode all trees	115
#4	amyloidosis OR amyloidoses	1 029
#5	hereditary OR familial	8 008
#6	transthyretin OR prealbumin	2 049
#7	polyneuropathy OR polyneuropathies	2 050
#8	ATTR OR ATTRv OR ATTRh OR hATTR OR ATTRm	420
#9	#1 AND #5 AND #6 AND #7	62
#10	#2 AND #6 AND #7	58
#11	#3 AND #6 AND #7	57
#12	#4 AND #5 AND #6 AND #7	217
#13	#8 AND #7	215
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	247
#15	eplontersen OR Wainzua OR Wainua	17
#16	vutrisiran OR Amvuttra	57
#17	#15 OR #16	73
#18	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 744
#19	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#20	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 674
#21	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	801
#22	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	606
#23	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 182
#24	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	68
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 #22 OR #23 OR #24	16 744
#26	#14 AND #17 #25	0

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla eplontersenu i wutrisyranu (diagram PRISMA 2020).



Tab. 24. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	NICE STA 2024	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Eplontersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID6337]. Committee Papers 2024. www.nice.org.uk/guidance/ta1020/documents/committee-papers [dostęp 27.10.2025 r.].
2	CDA-AMC 2025	Eplontersen (Wainua): Therapeutic area: Polyneuropathy in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Reimbursement Review. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2025 Feb. Report No.: SR0826-Clinical_Review. www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0826-Wainua_Combined_Review.pdf [dostęp 27.10.2025 r.].

10.2 Przegląd systematyczny użyteczności

W ramach przeglądu poszukiwano badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową i polineuropatią `.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 27.10.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27.10.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept] OR ATTR [tw] OR ATTRv [tw] OR ATTRh [tw] OR hATTR [tw] OR ATTRm [tw]	3 818
#2	"Amyloidosis, Familial"[Mesh]	3 782
#3	"Amyloid Neuropathies, Familial"[Mesh]	2 995
#4	"Amyloidosis" [Mesh] OR amyloidosis [TW] OR amyloidoses [TW]	41 186
#5	hereditary [TW] OR familial [TW]	254 202
#6	transthyretin [TW] OR prealbumin [TW]	14 503
#7	"Polyneuropathies"[Mesh] OR polyneuropathies [tw] OR polyneuropathy [tw]	44 823
#8	#1 AND #7	788
#9	#2 AND #6 AND #7	1 004
#10	#3 AND #6 AND #7	968
#11	#4 AND #5 AND #6 AND #7	1 690
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1 743
#13	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	853 039
#14	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	154 342
#15	#12 AND #13 AND #14	10

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy Embase (Elsevier) z datą odcięcia 27.10.2025 r.

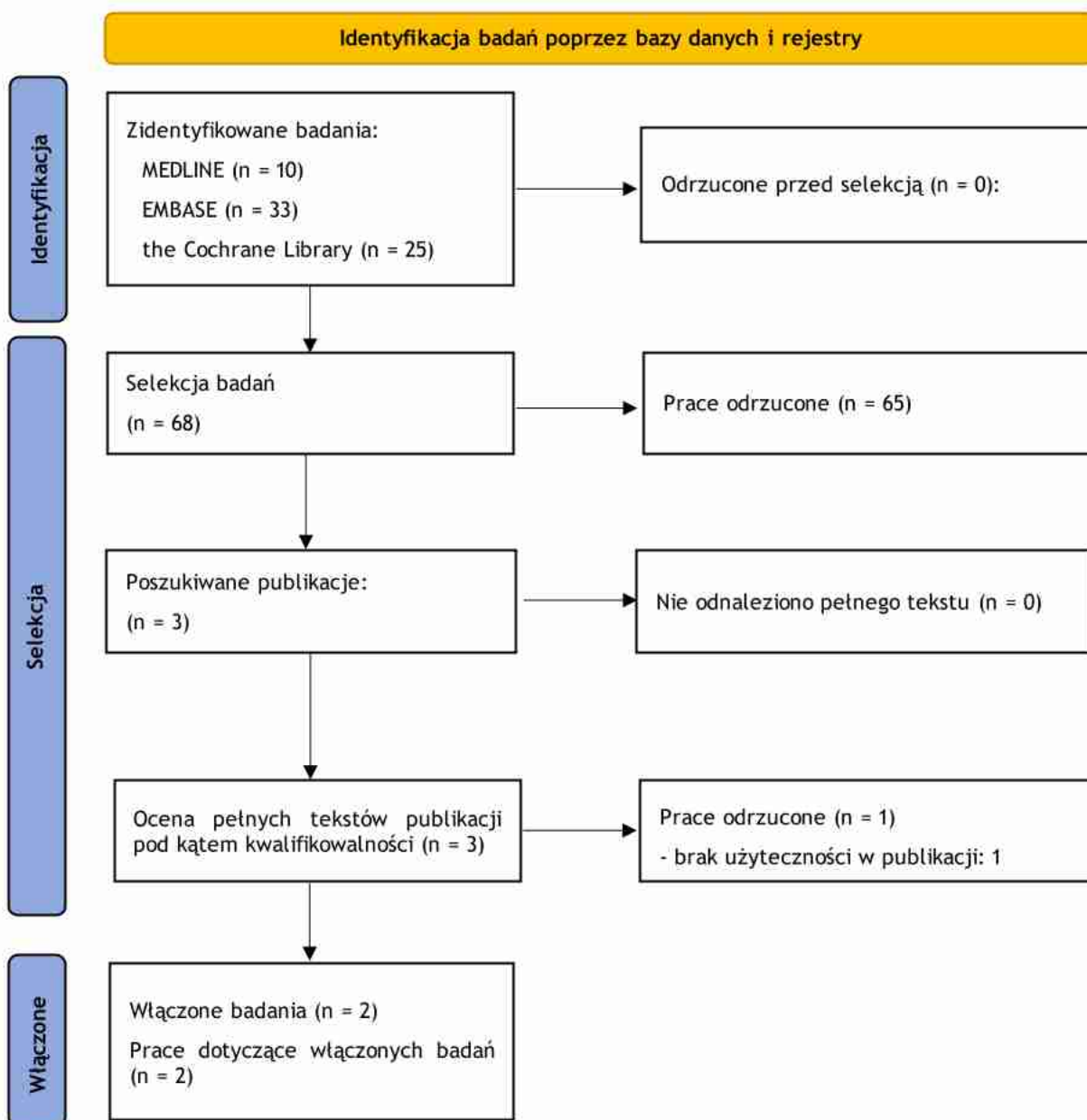
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'hereditary transthyretin amyloidosis'/exp OR ATTR OR ATTRv OR ATTRh OR hATTR OR ATTRm	8 822
#2	'familial amyloidosis'/exp	5 460
#3	'familial amyloid polyneuropathy'/exp	2 547
#4	'transthyretin amyloid neuropathy'/exp	139
#5	'amyloidosis'/exp OR amyloidosis OR amyloidoses	79 173
#6	hereditary OR familial	371 299
#7	transthyretin OR prealbumin	25 582
#8	'polyneuropathy'/exp OR polyneuropathy OR polineuropathies	69 540
#9	#1 AND #8	1 939
#10	#2 AND #7 AND #8	2 129
#11	#3 AND #7	1 792
#12	#4 AND #6 AND #8	108
#13	#5 AND #6 AND #7 AND #8	3 357
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3 729
#15	utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	1 286 557
#16	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	592 217
#17	#14 AND #15 AND #16	35
#18	#17 AND [embase]/lim	33

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy The Cochrane Library z datą odcięcia 27.10.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Amyloidosis, Familial] explode all trees	137
#3	MeSH descriptor: [Amyloid Neuropathies, Familial] explode all trees	115
#4	amyloidosis OR amyloidoses	1 029
#5	hereditary OR familial	8 008
#6	transthyretin OR prealbumin	2 049
#7	polyneuropathy OR polyneuropathies	2 050
#8	ATTR OR ATTRv OR ATTRh OR hATTR OR ATTRm	420
#9	#1 AND #5 AND #6 AND #7	62

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	#2 AND #6 AND #7	58
#11	#3 AND #6 AND #7	57
#12	#4 AND #5 AND #6 AND #7	217
#13	#8 AND #7	215
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	247
#15	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	205 397
#16	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	50 189
#17	#14 AND #15 AND #16	25
	#17 in Cochrane Reviews	1
	#17 in Trials	24

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ATTR-PN (diagram PRISMA 2020).



Tab. 28. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Inês 2020	Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, de Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. Orphanet J Rare Dis. 2020 Mar 6;15(1):67.
2	Obici 2020	Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH, Schilling M, Yamashita T, Labeyrie C, Brannagan TH 3rd, Ajroud-Driss S, Gorevic P, Kristen AV, Franklin J, Chen J, Sweetser MT, Wang JJ, Adams D. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Amyloid. 2020 Sep;27(3):153-162.

Tab. 29. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Obici L, Ajroud-Driss S, Lin KP, Berk JL, Gillmore JD, Kale P, Koike H, Danese D, Aldinc E, Chen C, Vest J, Adams D; HELIOS-A Collaborators Study Group. Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. Neurol Ther. 2023 Oct;12(5):1759-1775.	Brak użyteczności

10.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	5.1.8, 6.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a w przypadku gdy analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	5.1.10.3, 10.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	-	nie dotyczy
	oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowania efektów zdrowotnych każdej z technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2.		
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	-	nie dotyczy
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.1.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2, 3, 5.1, 5.1.1	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	6.1, 6.2	tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	6.3	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	6	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	6	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii?	6.1	tak
	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?	6.4	
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.?	6.4	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.1.6	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	5.1.3, 10.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.1.8	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.1.8	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 6	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 6	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	10.1, 10.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy oszacowania w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniają włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej, jeżeli nie ma grupy limitowej, do której wnioskowana technologia może być zakwalifikowana?	2	tak (nowa grupa limitowa)
14	Czy, w przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet, zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet?	2	tak
15	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla eplontersenu i wutrisyranu (diagram PRISMA 2020).	40
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ATTR-PN (diagram PRISMA 2020).	44

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.....	6
Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	9
Tab. 3. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant bez RSS.....	10
Tab. 4. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant z RSS.....	11
Tab. 5. Koszt zakupu leków.....	17
Tab. 6. Koszty podania leków (Zarządzenie nr 72/2025/DGL, Informator o umowach 2025).	17
Tab. 7. Koszty diagnostyki w programie lekowym (Zarządzenie nr 72/2025/DGL, Informator o umowach 2025).....	18
Tab. 8. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności (Zarządzenie nr 72/2025/DGL, Informator o umowach 2025).....	18
Tab. 9. Średnie wartości użyteczności obliczone na podstawie rejestru THAOS w zależności od stadium według skali Coutinho (Inês 2020).	20
Tab. 10. Średnie wartości użyteczności obliczone na podstawie rejestru THAOS według stadium PND (Inês 2020).....	20
Tab. 11. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w wariancie podstawowym.	22
Tab. 12. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.....	22
Tab. 13. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, które nie spełniły kryteriów włączenia, ale mogą dostarczyć wartościowych informacji na temat budowy modelu i opłacalności leczenia.....	25
Tab. 14. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ: eplontersen vs wutrisyran.....	27
Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości: eplontersen vs wutrisyran.....	28
Tab. 16. Wyniki analizy progowej: eplontersen vs wutrisyran.....	28
Tab. 17. Współczynniki efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej, tj. preparatu Amvuttra®.....	29
Tab. 18. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów.....	29
Tab. 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji - analiza z RSS i bez RSS: eplontersen vs wutrisyran.....	30
Tab. 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.....	35
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla eplontersenu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27.10.2025 r.	37
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla eplontersenu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 27.10.2025 r.	38
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla eplontersenu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 27.10.2025 r.	38
Tab. 24. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	40

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27.10.2025 r.	41
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy Embase (Elsevier) z datą odcięcia 27.10.2025 r.	42
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy The Cochrane Library z datą odcięcia 27.10.2025 r.	42
Tab. 28. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.	45
Tab. 29. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	45
Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	45

Bibliografia

- ABN 2023** Pinto MV, França MC Jr, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG, Gondim FAA, Marrone CD, Martinez ARM, Moreira CL, Nascimento OJM, Covaleski APP, Oliveira ASB, Pupe CCB, Rodrigues MMJ, Rotta FT, Scola RH, Marques W Jr, Waddington-Cruz M. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Mar;81(3):308-321.
- AKL Wainzua** [redacted] Eplontersen (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- APD Wainzua** [redacted] Eplontersen (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- CDA-AMC 2024** Reimbursement Recommendation. Eplontersen (Wainzua). Indication: For the treatment of polyneuropathy associated with stage 1 or stage 2 hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) in adults. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0826REC-Wainzua_FINAL.pdf [dostęp 27.10.2025 r.].
- ChPL Amvuttra** Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Amvuttra (wutrisiran). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
- ChPL Wainzua** Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Wainzua (eplontersen). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
- HELIOS-A** Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023 Mar;30(1):1-9.
- Karam 2024** Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH 3rd, Polydefkis M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve*. 2024 Mar;69(3):273-287.
- NEURO-TTRansform** Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, Guo YC, Wixner J, Ro LS, Calandra CR, Kowacs PA, Berk JL, Obici L, Barroso FA, Weiler M, Conceição I, Jung SW, Buchele G, Brambatti M, Chen J, Hughes SG, Schneider E, Viney NJ, Masri A, Gertz MR, Ando Y, Gillmore JD, Khella S, Dyck PJB, Waddington Cruz M; NEURO-TTRansform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458.
- NICE 2024** National Institute for Health and Care Excellence. Eplontersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis. Technology appraisal guidance Published: 27 November 2024. www.nice.org.uk/guidance/ta1020 [dostęp 27.10.2025 r.].

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 27.10.2025 r.].
Rozporządzenie MZ	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.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp 27.10.2025 r.].
WHF 2023	Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, Conceição I, Damy T, Dorbala S, Fidalgo JC, Garcia-Pavia P, Ge J, Gillmore JD, Grzybowski J, Obici L, Piñero D, Rapezzi C, Ueda M, Pinto FJ. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). Glob Heart. 2023 Oct 26;18(1):59.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 27.10.2025 r.].