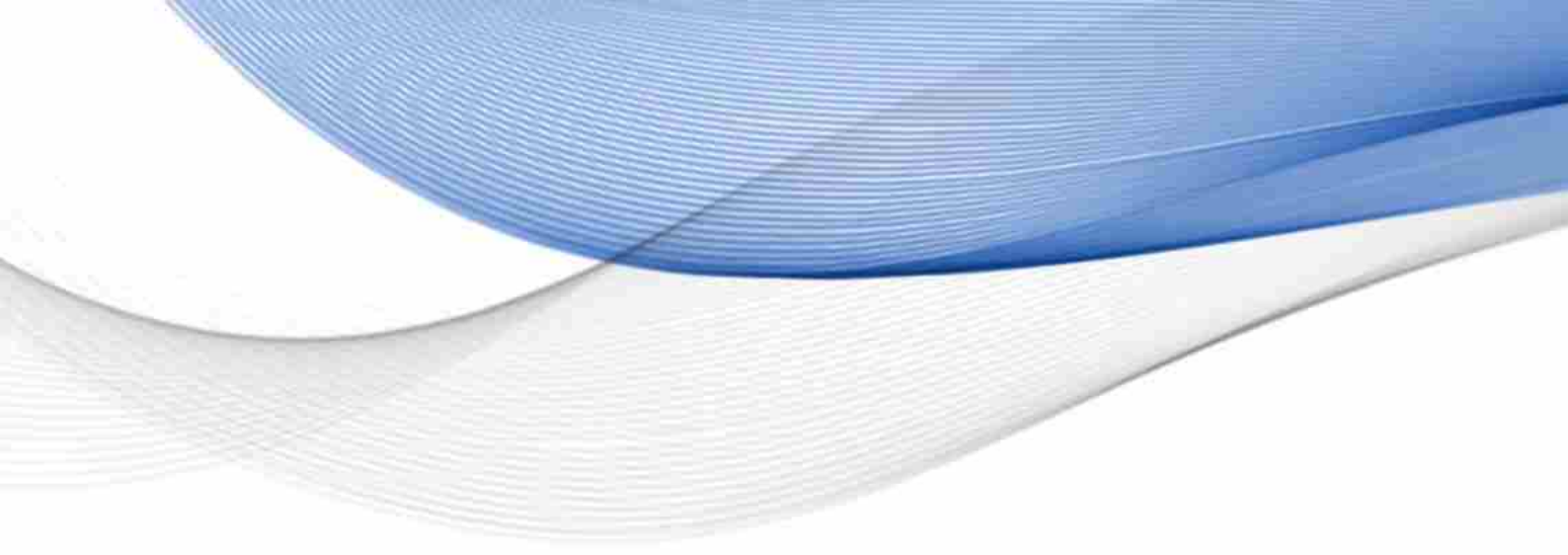




Eplontersen (Wainzua[®]) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania

Analiza kliniczna

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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.....	5
Streszczenie.....	6
Słowa kluczowe.....	11
1 Cel analizy klinicznej	12
2 Analiza problemu decyzyjnego.....	13
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	13
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	22
3 Metody	23
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	23
3.1.1 Kryteria włączenia.....	23
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	24
3.2 Źródła danych	25
3.3 Strategie wyszukiwania badań	25
3.4 Selekcja informacji.....	27
3.5 Ocena wiarygodności badań	28
3.6 Strategia ekstrakcji danych	28
3.7 Analiza statystyczna.....	29
4 Wyniki przeglądu systematycznego	30
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	32
4.2 Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	35
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	35
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	41
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	43
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	44
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	45
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia	49
4.3 Wyniki wyszukiwania badań obserwacyjnych	51
4.4 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	51
5 Ocena skuteczności	52
5.1 mNIS+7	56
5.1.1 Zmiana wyniku od wartości wyjściowych	56
 	56
 	59
 	59
5.1.1.4 Tydzień 39 (ekstrapolacja liniowa wyników w grupie eplontersenu od 35 tyg.)	60
5.1.2 Odpowiedź na leczenie.....	61

5.2	Norfolk QoL-DN	64
5.2.1	Zmiana wyniku od wartości wyjściowych	64
	 	64
	 	67
	 	67
5.2.1.4	Tydzień 39 (ekstrapolacja liniowa wyników w grupie eplontersenu od 35 tyg.)	67
5.2.2	Odpowiedź na leczenie.....	69
5.3	Stężenie TTR w surowicy	71
5.3.1	Średnie stężenie TTR w surowicy w stanie stacjonarnym	71
5.3.2	Zmiana stężenia TTR w surowicy w stanie stacjonarnym od wartości wyjściowych	73
5.3.3	Procentowa zmiana stężenia TTR w surowicy w stanie stacjonarnym od wartości wyjściowych ...	77
5.4	Zmiana wyniku R-ODS od wartości wyjściowych.....	80
5.5	Zmiana wyniku mBMI od wartości wyjściowych	81
5.6	Zmiana wyniku 10-MWT od wartości wyjściowych.....	83
6	Ocena bezpieczeństwa	86
6.1	Porównanie pośrednie	86
6.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane	86
6.1.2	Zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu.....	89
6.1.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	91
6.2	Porównanie jakościowe/opisowe	94
7	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	96
7.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	96
7.2	Europejska Agencja Leków	96
7.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	96
7.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	97
8	Ograniczenia.....	99
9	Dyskusja	102
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	107
11	Wnioski	110
12	Aneks	112
12.1	Definicje punktów końcowych	112
12.1.1	Skala mNIS+7.....	112
12.1.2	Kwestionariusz Norfolk QOL-DN.....	114
12.1.3	Skala R-ODS.....	116
12.1.4	mBMI	117
12.1.5	10-MWT	117
12.2	Arkusz oceny wg skali Jadad	117
12.3	Arkusz oceny wg skali Cochrane	118

12.4	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2	119
12.5	Spis badań włączonych.....	124
12.6	Spis badań wykluczonych	125
12.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	126
Spis rysunków		129
Spis tabel.....		131
Bibliografia		135

Wykaz skrótów i akronimów

10-MWT	10-metrowy test marszowy (ang. <i>10-Meter Walk Test</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikego
alt	model alternatywny
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATTR	amyloidoz transtyretynowa (ang. <i>transthyretin amyloidosis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ATTRh	dziedziczna amyloidoz transtyretynowa (ang. <i>hereditary transthyretin amyloidosis</i> ;
ATTRm	<i>mutant transthyretin amyloidosis</i> ;
ATTRv	<i>variant transthyretin amyloidosis</i>)
ATTR-PN	amyloidoz transtyretynowa z polineuropatią (ang. <i>transthyretin amyloid polyneuropathy</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
logOR	logarytm ilorazu szans
LSM	średnia z najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean</i>)
MAIC	porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. <i>modified body mass index</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MMRM	mieszany model powtarzanych pomiarów (ang. <i>mixed model repeated measures</i>)
mNIS+7	zmodyfikowana skala oceny nasilenia neuropatii (ang. <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>)
NfL	łańcuch lekki neurofilamentów (ang. <i>neurofilament light chain</i>)
Norfolk QoL-DN	kwestionariusz oceny jakości życia w przebiegu polineuropatii cukrzycowej (ang. <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>)
ns	nieistotny statystycznie
NT-proBNP	peptyd natriuretyczny
NYHA	klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
PND	niepełnosprawność spowodowana polineuropatią (ang. <i>polyneuropathy disability</i>)
QOL-DN	jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. <i>Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>);
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ref	model referencyjny
R-ODS	skala ogólnej niepełnosprawności (ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
STC	porównanie metodą symulacji (ang. <i>simulated treatment comparison</i>)
TTR	transtyretyna

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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).

Na podstawie wytycznych klinicznych, aktualnej praktyki klinicznej oraz statusu refundacyjnego poszczególnych leków w Polsce w analizowanym wskazaniu uznano, że właściwym komparatorem dla eplontersenu będzie wutrisyran.

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych (Rozporządzenie MZ).

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* (data odcięcia: 27 października 2025 r.) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA). W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych i rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, a jakość opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie włączano badania z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. randomizowane badania kliniczne oraz opracowania wtórne, jak również badania z niższego poziomu wiarygodności, tj. badania obserwacyjne.

Wyniki

Do dnia 27 października 2025 r. nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących eplontersen z wutrisyranem w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Odnaleziono natomiast 2 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego - NEURO-TTRansform i HELIOS-A. W wyniku stwierdzenia różnic w wyjściowej charakterystyce chorych w ramieniu eplontersenu (badanie NEURO-TTRansform) i wutrisyranu (badanie HELIOS-A), w celu porównania obu leków zastosowano metody dostosowania populacji, tj. porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, **MAIC**) oraz porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*, **STC**). W obu badaniach analizowane leki porównano z zewnętrznymi grupami placebo pochodzącymi z innych badań (odpowiednio NEURO-TTR i APOLLO), jednak ze względu na różnice związane m.in. ze stosowaniem premedykacji w badaniu APOLLO i brakiem premedykacji w badaniu NEURO-TTR, w metaanalizach zastosowano podejście niezakotwiczone (ang. **unanchored**), czyli nieopierające się na wspólnym komparatorze. W celu dostosowania populacji, indywidualne dane pacjentów z badania NEURO-TTRansform zostały przeliczone tak, aby były bardziej zbliżone do charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu HELIOS-A - oprócz

modelu referencyjnego opracowano również modele alternatywne z szerszym lub węższym zestawem zmiennych.

Zidentyfikowano również 2 opracowania wtórne (NICE STA 2024 i CDA-AMC 2025), będące oceną raportów HTA złożonych przez Wnioskodawcę do NICE i CDA-AMC, zawierające wyniki porównań pośrednich z wutrisyranem i będące podstawą wydania pozytywnych decyzji refundacyjnych dla eplontersenu w Wielkiej Brytanii i Kanadzie w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono natomiast badań porównujących efektywność praktyczną eplontersenu z wutrisyranem w analizowanej populacji chorych.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w przypadku niemal wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN, gdzie raportowano większą korzyść u pacjentów leczonych eplontersenem. Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego eplontersenu z wutrisyranem w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.

Tab. 1. Analiza skuteczności - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran.

Punkt końcowy	Wyniki
Ocena nasilenia neuropatii według skali mNIS+7	
Ocena jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN	
Stężenie TTR w surowicy w stanie stacjonarnym	
Ocena ogólnej niepełnosprawności według skali R-ODS	

Punkt końcowy	Wyniki
Ocena stanu odżywienia według mBMI	
Ocena prędkości chodu według 10-MWT	

10-MWT - 10-metrowy test marszowy (ang. *10-Meter Walk Test*); alt - model alternatywny; logOR - logarytm ilorazu szans; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); mBMI - zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body mass index*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); mNIS+7 - zmodyfikowana skala oceny nasilenia neuropatii (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*); Norfolk QoL-DN - kwestionariusz oceny jakości życia w przebiegu polineuropatii cukrzycowej (ang. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*); ns - nieistotny statystycznie; ref - model referencyjny; R-ODS - skala ogólnej niepełnosprawności (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*); STC - porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*); TTR - transtyretyna.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego eplontersenu z wutrisyranem w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.

Tab. 2. Analiza bezpieczeństwa - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran.

Punkt końcowy	Wyniki
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
Zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	

alt - model alternatywny; logOR - logarytm ilorazu szans; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); ns - nieistotny statystycznie; ref - model referencyjny; STC - porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*).

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

[REDACTED]

Wnioski

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. *unanchored*) z wykorzystaniem danych z badań NEURO-TTRansform 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]

[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, NHI 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).

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) - szczególnie w APD Wainzua.

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, zapewniającej spowolnienie progresji choroby i poprawę jakości życia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eplontersenu są porównywalne z aktualnie refundowanym wutrisyranem.** 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.

Słowa kluczowe

eplontersen, wutrisyran, polineuropatia, dziedziczna amyloidaza transtyretynowa, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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).

Na podstawie wytycznych klinicznych, aktualnej praktyki klinicznej oraz statusu refundacyjnego poszczególnych leków w Polsce w analizowanym wskazaniu uznano, że **właściwym komparatorem dla eplontersenu będzie wutrisyran.**

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Wainzua).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Wainzua). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu w populacji chorych z ATTRv-PN wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: - ocena nasilenia neuropatii według skali mNIS+7 (ang. <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>); - ocena jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN (ang. <i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>); - stężenie transtyretyny (TTR) w surowicy w stanie stacjonarnym; - ocena stanu odżywienia na podstawie zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (ang. <i>modified body mass index, mBMI</i>); - ocena szybkości chodu na podstawie 10-metrowego testu marszowego (ang. <i>10-Meter Walk Test, 10-MWT</i>); - ocena niepełnosprawności według skali R-ODS (ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>). Ocena bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane łącznie, - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, - ciężkie zdarzenia niepożądane, - zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu, - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, - zgony.
Typ badań (S)	- Badania randomizowane z grupą kontrolną; - opracowania wtórne; - badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

PICO(S) – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Przegląd systematyczny Delgado 2025 wskazuje na wyraźny brak badań epidemiologicznych dotyczących ATTR-PN.

Szacowanie światowej chorobowości

Dziedziczna amyloidozę transtyretynową przebiegającą z polineuropatią (ATTRv-PN) jest chorobą rzadką. Przypadki ATTRv-PN odnotowano w 36 krajach na całym świecie, jednak główne ogniska endemiczne znajdują się w Portugalii, Szwecji i wybranych regionach Japonii (Nagano, Kumamoto i Ishikawa). Światowa populacja chorych liczy 5000-40 000 osób, jednak szacunki epidemiologiczne są utrudnione z uwagi na niedodiagnozowanie i błędne rozpoznania wynikające ze zróżnicowanego obrazu klinicznego choroby i niespecyficznych objawów, zwłaszcza na obszarach nieendemicznych (Schmidt 2018).

W roku 2018 opublikowana została praca Schmidta *et al.*, w której światowa częstość występowania ATTR przebiegającej z polineuropatią została oceniona na podstawie dowodów epidemiologicznych z ognisk endemicznych i danych dla innych obszarów pozyskanych w ramach przeglądu systematycznego literatury pochodzących z lat 2005-2015 (włącznie). Wyniki ekstrapolowano tak, aby uzyskać estymowane wartości chorobowości dla obszarów, w których odnotowano przypadki ATTR z polineuropatią, ale nie opublikowano szacunków częstości zachorowań. W analizie uwzględniono 42 państwa, dla których oszacowana skumulowana wartość chorobowości wynosiła 10 186 osób (zakres 5526-38 468). W najbardziej konserwatywnym scenariuszu chorzy w krajach uznawanych za obszary endemiczne (Portugalia, Szwecja i Japonia) stanowili łącznie 43% przypadków. Szacunki te należy interpretować z dużą ostrożnością z uwagi na niejednorodność dowodów i umiarkowane ryzyko błędu systematycznego. Podkreśla to konieczność zwiększania wiedzy w zakresie diagnozy chorób rzadkich (Schmidt 2018).

Szczegółowe szacunki chorobowości w poszczególnych krajach uwzględnionych w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tab. 4. Szacunkowa chorobowość w poszczególnych krajach uwzględnionych w analizie Schmidt 2018.

Kraje	Całkowita populacja (M)	Chorobowość - niska	Chorobowość - średnia	Chorobowość - wysoka
Całkowita	4582,3	5 526	10 186	38 468
Główne obszary wyodrębnione na podstawie przeglądu literatury	460,1	3 639	3 762	3 884
Turcja	78,7	25	25	25
Bułgaria	7,2	41	41	41
Holandia	16,9	45	45	45
Cypr	1,2	51	51	51
Niemcy	81,4	121	121	121
Japonia	127,0	111	123	135
Szwecja	9,8	253	253	253
Francja	66,8	502	502	502
Włochy	60,8	500	550	600
Portugalia	10,3	1 990	2 051	2 111
Kraje, dla których dokonano ekstrapolacji wyników	4122,2	1 887	6 424	34 584

Luksemburg	0,6	0	1	4
Słowenia	2,1	1	3	16
Irlandia Północna	1,9	1	3	14
Nowa Zelandia	4,6	1	7	35
Finlandia	5,5	2	8	41
Dania	5,7	2	8	43
Izrael	8,4	3	12	63
Szwajcaria	8,3	3	12	62
Austria	8,6	3	13	65
Węgry	9,8	3	15	74
Czechy	10,6	3	16	79
Grecja	10,8	3	16	81
Belgia	11,3	4	17	85
Ekwador	16,1	5	24	121
Rumunia	19,8	6	29	149
Sri Lanka	21,0	7	31	158
Tajwan	23,5	8	35	177
Australia	23,8	8	35	179
Korea Południowa	50,6	16	75	381
Malezja	30,3	10	45	228
Kanada	35,9	12	53	270
Polska	38,0	12	56	286
Argentyna	43,4	14	64	326
Hiszpania	46,4	15	69	349
Wielka Brytania	65,1	21	97	490
Meksyk	127,0	41	188	955
Rosja	144,1	46	214	1 084
Bangladesz	161,0	52	239	1 211
Brazylia	207,8	623	623	5 078
Stany Zjednoczone	321,4	104	476	2 488
Indie	1311,1	423	1 943	9858
Chiny	1347,7	435	1 997	10 134

Rejestr THAOS

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

We wszystkich podgrupach genotypowych większość pacjentów wykazujących objawy była płci męskiej - od 54,1% w grupie wczesnej postaci Val30Met do 93,9% w grupie ATTRwt. Średni

wiek w momencie wystąpienia objawów wynosił 56,3 lat i był wyższy u pacjentów z amyloidozą ATTRwt w porównaniu z innymi typami choroby. Średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy w całej grupie wynosił 4,0 lata i wahał się od 2,0 lat w podgrupie z wczesną postacią Val30Met do 4,7 roku w podgrupie ATTRwt (Dispenzieri 2022).

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

Szczegółowe informacje dotyczące demografii próby i częstości występowania poszczególnych wariantów choroby u pacjentów objawowych uwzględnionych w rejestrze THAOS zostały zawarte w tabelach poniżej.

Tab. 5. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy (Dispenzjeri 2022)

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

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

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

Mutacje kardiologiczne obejmują Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala i Ile68Leu.

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

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

SD - odchylenie standardowe

Tab. 6. Rozkład fenotypów względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy (Dispenzieri 2022).

Fenotyp [N (%)]	Wszyscy pacjenci (n=3779)	ATTRwt (n=1156)	Wszyscy pacjenci mutacją Val30Met (n=1542)	Val30Met postać wczesna (n=826)	Val30Met postać późna (n=588)	Mutacje kardiologiczne	Inne niż Val30Met z wyłączeniem kardiologicznych (n=697)
Wszyscy pacjenci objawowi							
Przeważająco kardiologiczny	1539 (40,7)	1029 (89,0)	100 (6,5)	27 (3,3)	64 (10,9)	241 (62,8)	169 (24,2)
Przeważająco neurologiczny	1516 (40,1)	7 (0,6)	1123 (72,8)	675 (81,7)	369 (62,8)	64 (16,7)	322 (46,2)
Mieszany	628 (16,6)	113 (9,8)	277 (18,0)	112 (13,6)	142 (24,1)	66 (17,2)	172 (24,7)
Brak	96 (2,5)	7 (0,6)	42 (2,7)	12 (1,5)	13 (2,2)	13 (3,4)	34 (4,9)
Ameryka Północna. n	1136	668	29	1	25	256	183
Przeważająco kardiologiczny	830 (73,1)	612 (91,6)	8 (27,6)	0	8 (32,0)	167 (65,2)	43 (23,5)
Przeważająco neurologiczny	151 (13,3)	3 (0,4)	14 (48,3)	1 (100,0)	11 (44,0)	42 (16,4)	92 (50,3)
Mieszany	131 (11,5)	50 (7,5)	6 (20,7)	0	5 (20,0)	39 (15,2)	36 (19,7)
Brak	24 (2,1)	3 (0,4)	1 (3,4)	0	1 (4,0)	8 (3,1)	12 (6,6)
Ameryka Południowa. n	235	8	190	117	53	18	19
Przeważająco kardiologiczny	18 (7,7)	6 (75,0)	1 (0,5)	0	1 (1,9)	8 (44,4)	3 (15,8)
Przeważająco neurologiczny	156 (66,4)	1 (12,5)	145 (76,3)	96 (82,1)	34 (64,2)	3 (16,7)	7 (36,8)
Mieszany	58 (24,7)	1 (12,5)	41 (21,6)	20 (17,1)	17 (32,1)	7 (38,9)	9 (47,4)

Fenotyp [N (%)]	Wszyscy pacjenci (n=3779)	ATTRwt (n=1156)	Wszyscy pacjenci mutacją Val30Met (n=1542)	Val30Met postać wczesna (n=826)	Val30Met postać późna (n=588)	Mutacje kardiologiczne	Inne niż Val30Met z wyłączeniem kardiologicznych (n=697)
Brak	3 (1,3)	0	3 (1,6)	1 (0,9)	1 (1,9)	0	0
Europa. n	2188	462	1212	668	477	108	406
Przeważająco kardiologiczny	640 (29,3)	397 (85,9)	79 (6,5)	22 (3,3)	51 (10,7)	65 (60,2)	99 (24,4)
Przeważająco neurologiczny	1106 (50,5)	2 (0,4)	897 (74,0)	550 (82,3)	309 (64,8)	19 (17,6)	188 (46,3)
Mieszany	377 (17,2)	59 (12,8)	200 (16,5)	86 (12,8)	107 (22,4)	19 (17,6)	99 (24,4)
Brak	65 (3,0)	4 (0,9)	36 (3,0)	10 (1,5)	10 (2,1)	5 (4,6)	20 (4,9)
Japonia. n	145	7	108	39	31	1	29
Przeważająco kardiologiczny	25 (17,2)	5 (71,4)	12 (11,1)	5 (12,8)	4 (12,9)	0	8 (27,6)
Przeważająco neurologiczny	80 (55,2)	1 (14,3)	66 (61,1)	28 (71,8)	14 (45,2)	0	13 (44,8)
Mieszany	39 (26,9)	1 (14,3)	29 (26,9)	6 (15,4)	12 (38,7)	1 (100,0)	8 (27,6)
Brak	1 (0,7)	0	1 (0,9)	0	1 (3,2)	0	0
Azja. inne niż Japonia. n	75	11	3	1	2	1	60
Przeważająco kardiologiczny	26 (34,7)	9 (81,8)	0	0	0	1 (100,0)	16 (26,7)
Przeważająco neurologiczny	23 (30,7)	0	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	22 (36,7)
Mieszany	23 (30,7)	2 (18,2)	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	20 (33,3)
Brak	3 (4,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)	0	0	2 (3,3)

Fenotyp [N (%)]	Wszyscy pacjenci (n=3779)	ATTRwt (n=1156)	Wszyscy pacjenci mutacją Val30Met (n=1542)	Val30Met postać wczesna (n=826)	Val30Met postać późna (n=588)	Mutacje kardiologiczne	Inne niż Val30Met z wyłączeniem kardiologicznych (n=697)
-----------------	---------------------------	-----------------	--	---------------------------------	-------------------------------	------------------------	--

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

Mutacje kardiologiczne obejmują Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala i Ile68Leu.

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

Polska

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

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2023 liczebność pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie amyloidozy dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) stopniowo wzrastała - w 2014 roku ww. wskazanie sprawozdano u 1 pacjenta, zaś w 2023 roku - u 23 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że świadczenia z zakresu genetyki, sprawozdano u łącznie 7 pacjentów, podczas gdy badanie genetyczne jest wymagane do potwierdzenia rozpoznania ATTRv. W oparciu o dane NFZ przedstawione w poniższej tabeli nie można określić ilu pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna spełnia kryteria włączenia do programu, czyli m.in. ma stwierdzoną polineuropatię w Stadium I lub II według klasyfikacji Coutinho lub niewydolność serca w Stadium I lub II według NYHA (AWA Amvuttra 2024).

Tab. 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) w okresie 2014 r. - 2023 r. (źródło: baza SWIAD) (AWA Amvuttra 2024).

Unikalne numery ID	Wiek	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Kod główny lub współwystępujący ICD-10: E85.1	<18 lat	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	≥18 lat	1	4	3	4	6	9	5	9	13	22
	Suma	1	4	3	4	7	10	5	9	13	23
Kod główny lub współwystępujący ICD-10: E85.1 + badanie genetyczne	<18 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥18 lat	0	0	0	0	0	0	0	1	0	6
	Suma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	6

Według danych NFZ pochodzących z AWA Wyndaqel 2018 średni wiek pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E85.1 w latach 2015-2018 mieścił się w zakresie 40-60 lat - patrz tabela poniżej.

Tab. 8. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 E85.1 (jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dane NFZ otrzymane dnia 11.10.2018 r.) (AWA Vyndaqel 2018).

Rok	Liczba pacjentów	Średni wiek, lata
2015	4	58,75
2016	3	56,33
2017	4	60,25
2018	3	41,66

Zgodnie z opinią 2 ekspertów przedstawioną w AWA Vyndaqel 2018 liczba pacjentów z ATTRv-PN w Polsce w 2018 r. wynosiła ok. 20 pacjentów i spodziewano się do 2 nowych pacjentów rocznie, z czego liczbę pacjentów z polineuropatią 1. stopnia szacowano na 3 i spodziewano się przyrostu 1 nowego pacjenta rocznie. Według innego eksperta liczba pacjentów z ATTRv i polineuropatią 1. stopnia w Polsce w 2018 roku jest niższa niż 10.

Liczebność populacji docelowej dla leku Amvuttra® w leczeniu ATTRv z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania w opracowaniu wykonanym przez AOTMiT (Amvuttra TLI 2023) oszacowano na 8 pacjentów w I roku i 16 pacjentów w II roku.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania od 1 kwietnia 2025 r. finansowany jest wutrisiran (Amvuttra®) w ramach programu lekowego B.170 Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1) (poziom odpłatności: bezpłatny) i grupy limitowej 1323.0, Vutrisiran.

Tab. 9. Ceny leku Amvuttra® (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	WDŚ
Amvuttra, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/0,5 ml	1 amp-strzyk. po 0,5 ml	281697,90	304233,73	306393,73	306393,73	0

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie eplontersenu z wutrisyranem w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej.

Interwencja:

- eplontersen (Wainzua®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL - 45 mg we wstrzyknięciu podskórnym co miesiąc.

Komparatory:

- wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL - 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące.

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- ocena nasilenia neuropatii według skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*);
- ocena jakości życia według kwestionariusza Norfolk QOL-DN (ang. *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy*);
- stężenie transtyretyny (TTR) w surowicy w stanie stacjonarnym;
- ocena ogólnej niepełnosprawności według skali R-ODS (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*);
- ocena stanu odżywienia na podstawie zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (ang. *modified body mass index, mBMI*);
- ocena szybkości chodu na podstawie 10-metrowego testu chodu (ang. *10-Meter Walk Test, 10-MWT*).

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;

- zgony.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie eplontersenu i/lub wutrisyranu w populacji dorosłych chorych z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej.

Do przeglądu **opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo eplontersenu zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych przedstawionymi powyżej.

Dodatkowo, w związku ze spodziewanym brakiem badań bezpośrednio porównujących eplontersen z wutrisyranem poszukiwano osobnych badań dla komparatora w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania z udziałem eplontersenu/wutrisyranu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem badań klinicznych, badań obserwacyjnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla eplontersenu i wutrisyanu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27 października 2025 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 27 października 2025 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 27 października 2025 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 27 października 2025 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWTC (*All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*)
- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 27 października 2025 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 10, Tab. 11 i Tab. 12 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W strategii wyszukiwania uwzględniono populację, interwencję oraz komparator. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju poszukiwanych punktów końcowych lub rodzaju badań, jak również języka publikacji.

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i wutrisyranu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 27.10.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#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	#12 AND #15	42

Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i wutrisyranu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 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

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	'vutrisiran'/exp OR vutrisiran OR Amvuttra	364
#17	#15 OR #16	440
#18	#14 AND #17	162
#19	#18 AND [embase]/lim	155

Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i vutrisiranu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 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
#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	#14 AND #17	45

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [REDAKTOWANE]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu Jadad (Jadad 1999) i Cochrane (Higgins 2024), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 12.2, 12.3, 12.4).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDAKTOWANE] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDAKTOWANE] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

W analizie zastosowano porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) oraz porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*, STC) bez oparcia na wspólnej grupie kontrolnej (ang. *unanchored*).

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku obu badań większość średnich w ciągłych punktach końcowych została przedstawiona jako średnie z najmniejszych kwadratów (LSM), analizowane przy użyciu mieszanego modelu powtarzanych pomiarów (MMRM), przy czym zmienne uwzględnione w modelach MMRM w obu badaniach różniły się.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu oraz mediany i rozstępu międzykwartylowego, a jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). Wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie, a jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano logarytm ilorazu szans (ang. *logarithm of the odds ratio*, logOR). Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności.

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły przedstawiono w osobnych dokumentach - [REDACTED]

[REDACTED] i Karam 2023.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia opracowań wtórnych, pierwotnych badań klinicznych i badań obserwacyjnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i wutrisyranu w leczeniu ATTRv-PN przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library*, strony wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz rejestry badań klinicznych z datą odcięcia 27 października 2025 r. Korzystano również z wyszukiwarek internetowych i referencji odnalezionych doniesień (rozdz. 3.2). Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.1, a strategię wyszukiwania badań - w rozdziale 3.3.

Spośród publikacji zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia oraz prace napisane w języku innym niż angielski i polski, a następnie publikacje oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 1). Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

W przeszukanych bazach odnaleziono 13 publikacji, spośród których kryteria włączenia do przeglądu spełniło 12 publikacji:

- 6 publikacji opisujących badanie NEURO-TTRansform porównujące eplontersen z inotersenem i zewnętrzną grupą placebo w leczeniu ATTRv-PN;
- 4 publikacje opisujące badanie HELIOS-A porównujące wutrisyran z patisyranem i zewnętrzną grupą placebo w leczeniu ATTRv-PN;
- 2 opracowania wtórne będące oceną wniosków refundacyjnych złożonych w Wielkiej Brytanii i Kanadzie (NICE STA 2024 i CDA-AMC 2025).

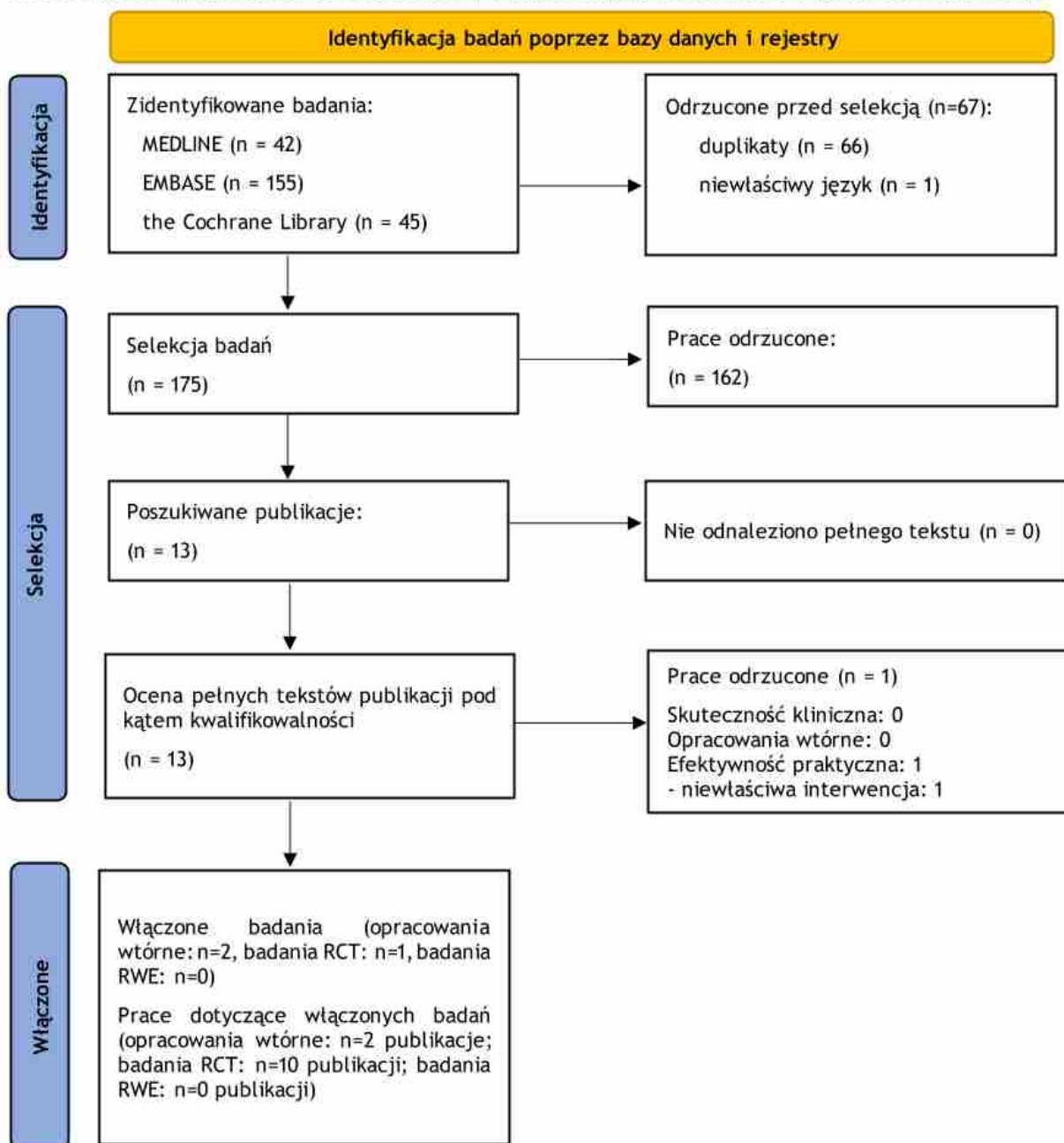
Dodatkowo, Wnioskodawca dostarczył 1 poster konferencyjny (Karam 2023) oraz [REDACTED] przedstawiające metodykę i wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego eplontersenu z wutrisyranem w leczeniu ATTRv-PN.

Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, umożliwiających porównanie eplontersenu z wutrisyranem w analizowanej populacji chorych. W wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano jedynie wymienione powyżej badania NEURO-TTRansform i HELIOS-A.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 12.5.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 12.6.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla eplontersenu i wutrisyranu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).



4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 2 publikacje (NICE STA 2024 i CADTH 2025), które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

W opracowaniu **NICE STA 2024** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania eplontersenu w leczeniu ATTRv-PN. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie bezpośrednie eplontersenu i zewnętrznej grupy placebo na podstawie badania NEURO-TTRansform. Ponadto, przedstawiono wyniki porównań pośrednich, w ramach których porównano eplontersen z wutrisyranem - z grona komparatorów wykluczono rekomendowane przez NICE patisyran i inotersen ze względu na niewielkie zużycie w Wielkiej Brytanii. Wyniki przeprowadzonych porównań zostały zaczernione (dane poufne), niemniej wnioski przedstawione w opracowaniu NICE STA 2024 są zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5).

W opracowaniu **CDA-AMC 2025** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Kanadzie. Celem opracowania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania eplontersenu w leczeniu ATTRv-PN. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie bezpośrednie eplontersenu z inotersenem i zewnętrzną grupą placebo na podstawie badania NEURO-TTRansform. Ponadto, przedstawiono wyniki porównań pośrednich, w których porównano analizowaną interwencję z wutrisyranem, patisyranem i inotersenem (dane poufne zaczernione).

Zidentyfikowane opracowania wtórne są jedynie oceną raportów HTA złożonych do agencji, w związku z czym niektóre dane kluczowe do oceny raportów nie są dostępne i odstąpiono od oceny ich jakości za pomocą skali AMSTAR 2.

Tab. 13. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
NICE STA 2024	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania eplontersenu w leczeniu ATTRv z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania u dorosłych.	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem ATTR-PN w 1 lub 2 stopniu zaawansowania	• Eplontersen, • wutrisyran, • patisyran*, • inotersen*.	Pełne teksty opublikowane w języku angielskim po 2012 r., badania z udziałem ≥ 10 pacjentów.	• Użyteczności stanów zdrowia; • HRQoL (KCCQ-OS, Norfolk QoL-DN, EQ-5D, SF-36, WPAI).
CDA-AMC 2025	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania eplontersenu w leczeniu ATTRv z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania u dorosłych.	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem ATTR-PN w 1 lub 2 stopniu zaawansowania	• Eplontersen, • wutrisyran, • patisyran, • inotersen, • tafamidis**, • diflunizal**.	Badania RCT fazy III z udziałem ≥ 10 pacjentów, pełne teksty opublikowane w języku angielskim po 2012 r.	• Użyteczności stanów zdrowia; • HRQoL (KCCQ-OS, Norfolk QoL-DN, EQ-5D, SF-36, WPAI).

* komparatory zalecane przez NICE, jednak wykluczone z analiz Wnioskodawcy ze względu na małe zużycie w Wielkiej Brytanii; ** komparatory uwzględnione w przeglądzie badań, jednak wykluczone z analiz z powodu braku rejestracji w Kanadzie we wnioskowanym wskazaniu.

Tab. 14. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
NICE STA 2024	Medline, Medline In-Process, Medline Daily, Medline Epub Ahead of Print, Embase, CENTRAL, CDSR, HTAD, NHSEES,	Tak/tak/tak	NEURO-TTTransform, NEURO-TTR, HELIOS-A, APOLLO	Wyniki porównań pośrednich zaczerpnięte.	Na podstawie badań NEURO-TTTransform i NEURO-TTR wykazano przewagę eplontersenu nad placebo. Wyniki porównań pośrednich wskazują na porównywalność eplontersenu i wutrisyranu,

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	doniesienia konferencyjne, rejestry badań klinicznych, referencje odnalezionych doniesień z datą odcięcia październik 2023 r.				przy czym należy wziąć pod uwagę znaczne ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich.
CDA-AMC 2025	Medline, Medline In-Process, Medline Epub Ahead of Print, Embase, CENTRAL, CDSR, HTAD, NHSEES z datą odcięcia lipiec 2022 r.	Tak/tak/tak	NEURO-TTRansform, NEURO-TTR, HELIOS-A, APOLLO	Wyniki porównań pośrednich zaczernione.	Na podstawie badania NEURO-TTRansform i NEURO-TTR wykazano przewagę eplontersenu nad placebo. Wyniki porównań pośrednich wskazują na porównywalność eplontersenu i wutrisyranu, przy czym należy wziąć pod uwagę znaczne ograniczenia przeprowadzonych porównań pośrednich.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących eplontersen z wutrisyranem w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania, natomiast odnaleziono badania RCT umożliwiające porównanie pośrednie analizowanej interwencji z komparatorem:

- badanie NEURO-TTRansform porównujące eplontersen z zewnętrzną grupą placebo - 6 publikacji;
- badanie HELIOS-A porównujące wutrisyran z zewnętrzną grupą placebo - 4 publikacje.

Szczegóły przedstawiono w osobnych dokumentach - i Karam 2023.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do porównań pośrednich włączono 2 badania, w których przedstawiono wyniki porównania:

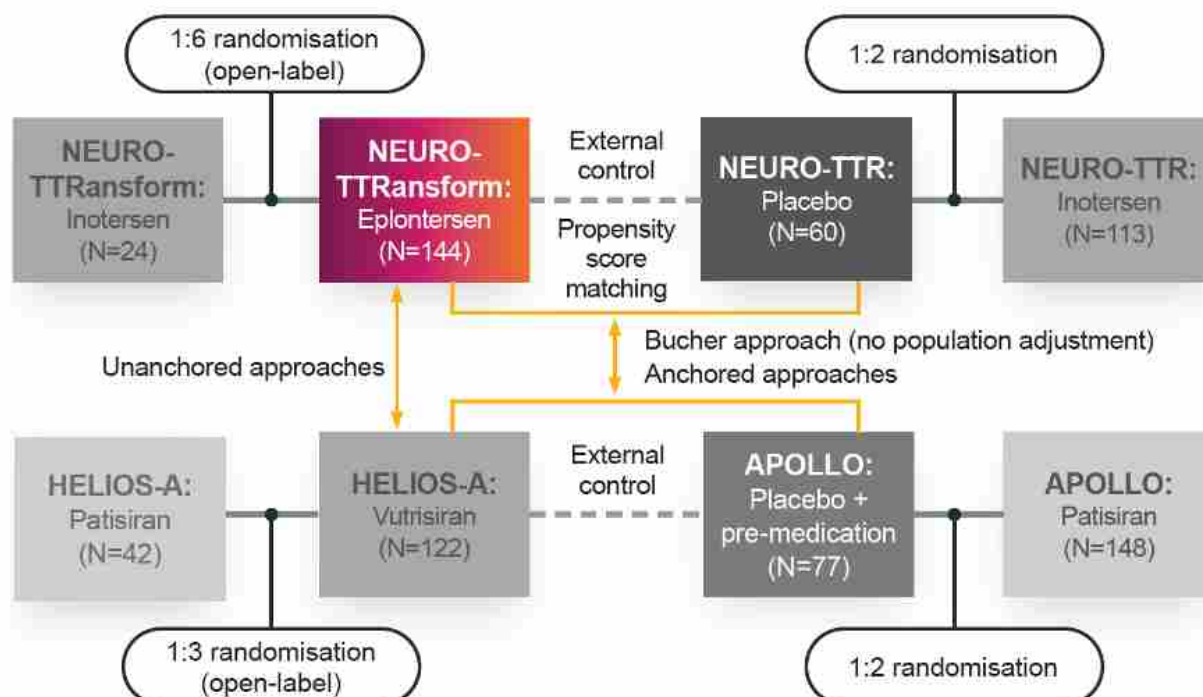
- eplontersenu z zewnętrzną grupą placebo - badanie NEURO-TTRansform;
- wutrisyranu z zewnętrzną grupą placebo - badanie HELIOS-A.

Ze względu na rzadkość występowania i szybką progresję ATTRv-PN, a także dostępność innych metod leczenia tej choroby, włączenie do badań RCT grup placebo uznano za nieetyczne. W związku z tym, eplontersen i wutrisyran w badaniach NEURO-TTRansform i HELIOS-A porównano z zewnętrznymi grupami placebo pochodzącymi z badań NEURO-TTR i APOLLO. Niewielkie liczebnie grupy kontrolne w badaniach NEURO-TTRansform (inotersen) i HELIOS-A (patisyran) zostały zaprojektowane jedynie w celu ułatwienia wykorzystania zewnętrznych grup placebo z badań NEURO-TTR i APOLLO.

Ze względu na różnice w grupach placebo pochodzących z badań NEURO-TTR i APOLLO, związane m.in. brakiem premedykacji w badaniu NEURO-TTR i zastosowaną premedykacją w badaniu APOLLO, uznano, że najbardziej odpowiednią metodą przeprowadzenia porównań pośrednich będzie podejście nieskorygowane o grupę kontrolną (ang. *unanchored*) (NICE STA 2024). W związku z tym, w porównaniach pośrednich uwzględniono wyłącznie badania NEURO-TTRansform i HELIOS-A, których charakterystyki przedstawiono poniżej.

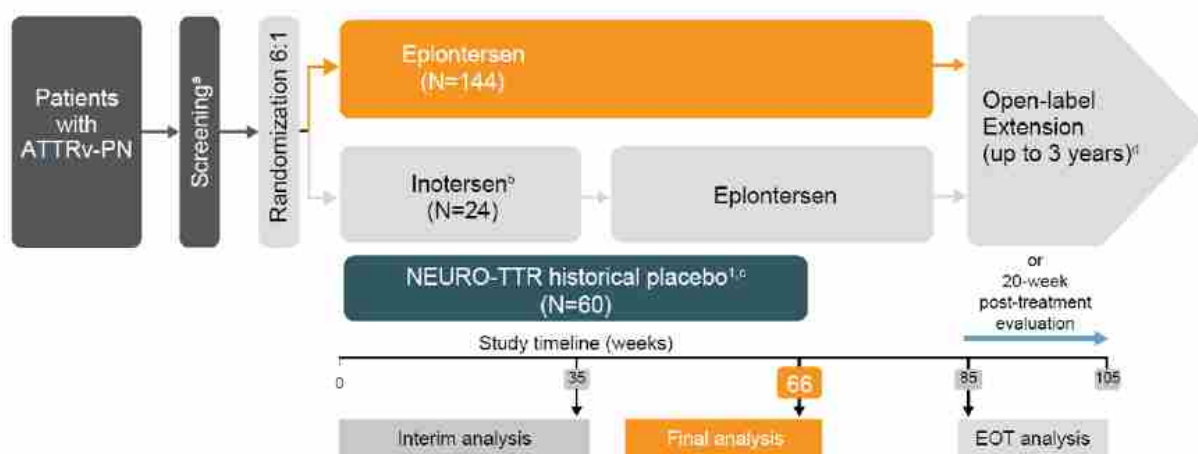
Na poniższym rysunku przedstawiono schemat przeprowadzonych porównań pośrednich.

Rys. 2. Schemat przeprowadzonych porównań pośrednich (Karam 2023).



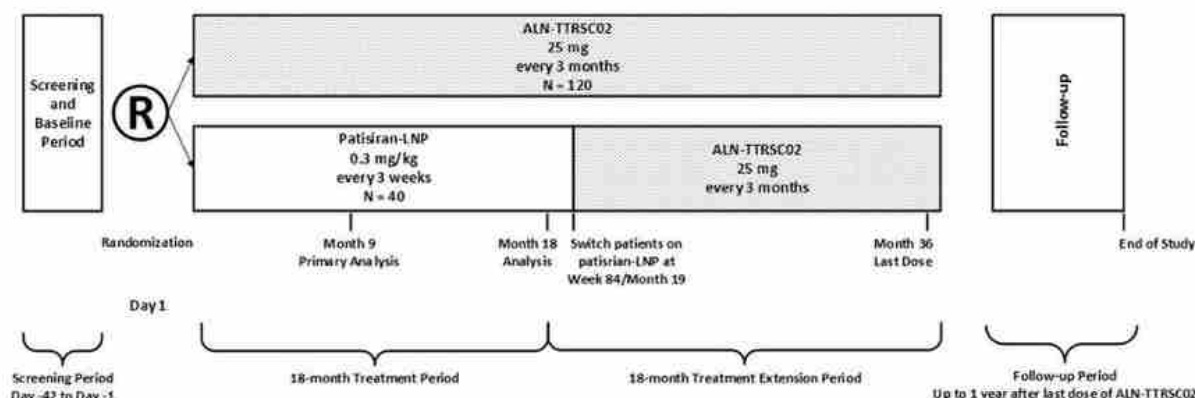
Badanie NEURO-TTRtransform było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy III, przeprowadzonym w 40 ośrodkach w 15 krajach, w którym porównano stosowanie eplontersenu podawanego podskórnie w dawce 45 mg co 4 tyg. (N=144) z inotersenem podawanym podskórnie w dawce 300 mg co tydzień (N=24) i zewnętrzną grupą placebo pochodzącą z badania NEURO-TTR (N=60) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Wszyscy pacjenci suplementowali doustnie witaminę A w dawce ok. 3000 IU/d. Po 34-tygodniowym okresie leczenia w grupach zgodnych z randomizacją (wówczas podano ostatnią dawkę inotersenu), wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymywania terapii eplontersenem - ostatnia dawka eplontersenu została podana w 81. tygodniu, po czym następowała 20-tygodniowa ocena po leczeniu (85-105 tydzień), przy czym wybrani pacjenci mogli kontynuować leczenie w ramach otwartej, przedłużonej fazy badania aż do 3 lat. Analizę okresową zaplanowano w 35 tyg. badania (tj. po okresie leczenia zgodnym z randomizacją), natomiast analizę końcową - w 66 tyg. badania (przez tyle czasu podawano placebo w badaniu NEURO-TTR). Dodatkowo, w 85. tyg. badania przeprowadzono analizę na zakończenie leczenia eplontersenem. Schemat badania NEURO-TTRtransform przedstawiono na rysunku poniżej.

Rys. 3. Schemat badania NEURO-TTRansform (Coelho 2023).



Badanie HELIOS-A było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy III, przeprowadzonym w 57 ośrodkach w 22 krajach, w którym porównano wutrisyan podawany podskórnie w dawce 25 mg co 3 miesiące (N=122) z patisyranem podawanym dożylnie w dawce 0,3 mg/kg co 3 tygodnie (N=42) i zewnętrzną grupą placebo pochodzącą z badania APOLLO (N=77) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Wszyscy pacjenci suplementowali doustnie witaminę A w dawce ok. 3000 IU/d. Po 18-miesięcznym okresie leczenia w grupach zgodnych z randomizacją (wówczas podano ostatnią dawkę patisyranu), wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymywania terapii wutrisyanem - ostatnia dawka wutrisyanu została podana w 36 miesiącu, po czym pacjentów obserwowano do roku od zakończenia leczenia. Analizę główną wyników przeprowadzono po 18 mies. leczenia (okres leczenia w grupach zgodnych z randomizacją). Schemat badania HELIOS-A przedstawiono na rysunku poniżej.

Rys. 4. Schemat badania HELIOS-A (Adams 2023 - protokół badania).



Charakterystykę badań RCT włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy, jak również schematy leczenia stosowane w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównań pośrednich, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
NEURO-TTRansform	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	40 ośrodków w 15 krajach (Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Cypr, Francja, Niemcy, Włochy, Nowa Zelandia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja, USA)	168	Analiza okresowa: 35 tyg. Analiza końcowa: 66 tyg. Analiza na koniec leczenia: 85 tyg.	Dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.	• EPL 45 mg co 4 tyg. podskórnie, N=144 • INO 300 mg co tydzień podskórnie, N=24 • PLA*, N=60
HELIOS-A	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	57 ośrodków w 22 krajach	164	18 mies. (79-80 tyg.)	Dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.	• WUT 25 mg co 3 mies. podskórnie, N=122 • PAT 0,3 mg/kg co 3 tyg. dożylnie, N=42 • PLA**, N=77

* Zewnętrzna grupa placebo pochodząca z badania NEURO-TTR (Benson 2018); ** zewnętrzna grupa placebo pochodząca z badania APOLLO (Adams 2018).

Tab. 16. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównań pośrednich, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
NEURO-TTRansform	Tak	Opisane	Ionis Pharmaceuticals Inc.	Nie*	H: <i>superiority</i> (vs PLA)	Tak
HELIOS-A	Tak	Opisane	Alnylam Pharmaceuticals Inc.	Nie**	H: <i>superiority</i> (vs PLA)	Tak

* w analizie skuteczności nie uwzględniono kilku pacjentów ze względu na brak pomiarów dla danego punktu końcowego poza wartością wyjściową, bezpieczeństwo oceniono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, która była zgodna z populacją ITT; ** analizy przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku - populacja ta była zgodna z populacją ITT.

Tab. 17. Dawkowanie oraz czas obserwacji w badaniach NEURO-TTRansform i HELIOS-A.

Badanie	Dawkowanie
NEURO-TTRansform	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 6:1 do grupy leczonej eplontersenem w dawce 45 mg podawanym podskórnie co 4 tygodnie lub do grupy referencyjnej leczonej inotersenem w dawce 300 mg podawanym podskórnie co tydzień, przez 34 tygodnie. Po okresie leczenia z uwzględnieniem randomizacji wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymywania terapii eplontersenem w fazie przedłużonej leczenia prowadzonej metodą otwartej próby - ostatnia dawka eplontersenu została podana w 81. tygodniu. Wszyscy pacjenci suplementowali doustnie witaminę A w dawce ok. 3000 IU/d.
HELIOS-A	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy leczonej wutrisyranem w dawce 25 mg podawanym podskórnie co 3 miesiące lub do grupy referencyjnej leczonej patisyranem w dawce 0,3 mg/kg masy ciała podawanym dożylnie co 3 tygodnie, przez 18 miesięcy. Po okresie leczenia z uwzględnieniem randomizacji wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymywania terapii wutrisyranem w fazie przedłużonej leczenia prowadzonej metodą otwartej próby. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy patisyranu otrzymali premedykację na około 60 minut przed każdą infuzją, aby zminimalizować ryzyko reakcji związanych z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i> , IRR). Premedykacja obejmowała wlew dożylny (IV) kortykosteroidu (10 mg deksametazonu lub jego odpowiednik), paracetamol w dawce 500 mg doustnie i dożylne podanie blokerów H1/H2. Pacjenci otrzymujący wutrisyran nie wymagali premedykacji. Wszystkich pacjentów poinstruowano, aby przyjmowali zalecaną dzienną dawkę witaminy A. Stosowanie dodatkowych terapii wspomagających było odnotowywane zgodnie z harmonogramem ocen. Raportowanie obejmowało wszystkie leki na receptę, preparaty ziołowe, leki dostępne bez recepty, witaminy i minerały. Pacjenci stosujący NLPZ okresowo lub przewlekłe, musieli wykazywać tolerancję bez wcześniejszych skutków ubocznych (np. dolegliwości żołądkowych lub krwawienia). Dozwolone były standardowe witaminy (w tym suplementacja witaminy A) i leki stosowane miejscowo. Steroidów stosowanych miejscowo nie wolno było jednak stosować w pobliżu miejsca (miejsc) wstrzyknięcia, chyba że było to wskazane ze względów medycznych.

Badanie	Dawkowanie
	Do leków zabronionych w trakcie badania należały inotersen, tafamidis, diflunizal i doksycyklina/TUDCA (w przypadku wcześniejszego przyjmowania któregośkolwiek z tych leków musiał upłynąć odpowiedni okres wytlukiwania leków przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego). Stosowanie patisiranu-LNP poza określonym w protokole dawkowania również było zabronione. Żaden środek badawczy inny niż wutrisyran nie był dozwolony w trakcie badania. W przypadku innych dozwolonych leków podawanych podskórnie nie należało podawać ich w tym samym miejscu wstrzyknięcia, co lek badany, przez 2 tygodnie po ostatniej dawce leku badanego. Wszelkie leki wspomagające, które były wymagane dla dobra pacjenta, mogły być podawane przez badacza. Badacz był odpowiedzialny za odnotowanie szczegółów dotyczących leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad (Jadad 1996) oraz Cochrane (Higgins 2024).

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badania NEURO-TTRansform i HELIOS-A charakteryzowały się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia. Ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
NEURO-TTRansform	2*	0	1	3	IIA
HELIOS-A	2**	0	1	3	IIA

* randomizacja blokowa 6:1 (wielkość bloku 7), zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej (IxRS, Almac); ** randomizacja stratyfikowana względem genotypu TTR (V30M vs inny niż V30M) i wyjściowego wyniku *Neuropathy Impairment Score NIS* (<50 vs ≥50) z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *interactive response system*, IRS)

Według skali Cochrane, badania NEURO-TTRansform i HELIOS-A charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji i ukrycia kodu randomizacji, selektywnego raportowania (raportowano wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oraz bezpieczeństwa) i niekompletności wyników (w badaniu HELIOS-A w grupie placebo raportowano wysoki odsetek dobrowolnego wycofania się z leczenia przez pacjentów w porównaniu do grupy wutrisyranu, co mogło być spowodowane brakiem skuteczności, w związku z czym ryzyko błędu uznano za niskie - taką samą ocenę przyznano w NICE STA 2024), nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji oraz wysokim ryzykiem w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów oraz oceny efektów (badania otwarte).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2024).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
NEURO-TTRansform	Niskie*	Niskie*	Wysokie***	Wysokie***	Niskie	Niskie ^{##}	Nieznane ^{###}
HELIOS-A	Niskie**	Niskie**	Wysokie***	Wysokie***	Niskie [#]	niskie ^{##}	Nieznane ^{###}

* randomizacja blokowa, system odpowiedzi głosowej/internetowej; ** randomizacja stratyfikowana względem genotypu TTR (V30M vs inny niż V30M) i wyjściowego wyniku *Neuropathy Impairment Score* NIS (<50 vs ≥50) z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *interactive response system*, IRS); *** badanie otwarte; # w grupie placebo raportowano wysoki odsetek dobrowolnego wycofania się z leczenia przez pacjentów w porównaniu do grupy wutrisyranu, co mogło być spowodowane brakiem skuteczności, w związku z czym ryzyko błędu uznano za niskie (taką samą ocenę przyznano w NICE STA 2024); ## opis wyników dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oraz bezpieczeństwa; ### sponsor badania współpracował z badaczami podczas projektowania badania, gromadzenia, analizy i interpretacji danych oraz pisania publikacji.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 20. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania główne włączone do przeglądu		
NEURO-TTRansform	- Wiek 18-82 lata, - objawowa ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia według Coutinho, udokumentowana mutacja w genie TTR i NIS 10-130.	- Wcześniejsza transplantacja wątroby, - klasa ≥ 3 w klasyfikacji niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA), - inne przyczyny neuropatii, - wcześniejsze lub obecne leczenie inotersenem, patisyranem, oligonukleotydem antysensownym lub siRNA, - obecne leczenie tafamidem, diflusallem, doksycyliną + kwas tauroursodeoksycholowy (TUDCA) (wcześniejsze leczenie powinno zakończyć się ≤ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania), - nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: UPCR ≥ 1000 mg/g, płytki krwi $< 125 \times 10^9$/l, eGFR < 45 ml/min/1,73 m².
HELIOS-A	- Mężczyzna lub kobieta w wieku od 18 do 85 lat (włącznie); - zdiagnozowana dziedziczna amyloidoz (hATTR) z udokumentowaną mutacją genu dla transtyretyny (TTR) i neuropatią; - Wynik w skali oceny niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (ang. <i>Neuropathy Impairment Score</i>, NIS) wynoszący 5-130; - Wynik w zakresie niepełnosprawności powiązanej z polineuropatią (ang. <i>polyneuropathy disability</i>, PND) $\leq$ IIb; - Indeks stanu sprawności Karnofsky'ego (KPS) $\geq 60\%$ - Odpowiednia czynność wątroby i nerek - Wcześniejsze stosowanie stabilizatorów TTR było dozwolone, pod warunkiem ukończenia przez pacjentów okresu wymywania (14 dni w przypadku tafamidu; 3 dni w przypadku diflunizalu) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	- Wcześniejsza transplantacja wątroby lub prawdopodobieństwo transplantacji wątroby w trakcie 18-miesięcznego okresu badania; - Występowanie innych niż hATTR postaci amyloidozy; - Klasa ≥ 3 w klasyfikacji niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA); - Klinicznie istotne nieprawidłowości w testach czynności wątroby; - Rozpoznane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV); - Wcześniejsze leczenie wyciszające geny; - Stwierdzone dodatkowe przyczyny neuropatii inne niż hATTR.

eGFR - oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); hATTR – dziedziczna amyloidoz transtyretynowa (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis*); KPS – Indeks stanu sprawności Karnofsky'ego (ang. *Karnofsky Performance Scale*); NIS – niepełnosprawność

powiązana z neuropatią (ang. *Neuropathy Impairment Score*); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca według *New York Heart Association*; PND – niepełnosprawność powiązana z polineuropatią (ang. *polyneuropathy disability*); siRNA - mały interferujący kwas rybonukleinowy; UPCR - stosunek białka do kreatyniny w moczu.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W grupie eplontersenu w porównaniu do grupy wutrisyranu pacjenci byli młodszy (53 vs 58 lat), częściej po przebytej terapii diflunizalem lub tafamidem (69,4% vs 61,5%), częściej z mutacją V30M (59,0% vs 44,3%), z wyższym odsetkiem pacjentów w Stadium I (80% vs 70%) i niższym w Stadium II (20% vs 30%) polineuropatii, z dłuższym czasem od diagnozy (3,9 vs 1,9 lat), wyższym wyjściowym wynikiem mNIS+7 (81,3 vs 60,55), niższym mBMI (1025,8 vs 1057,5) oraz niższym odsetkiem pacjentów z zajęciem serca (17% vs 33%). Obserwowane różnice w wyjściowej charakterystyce chorych spowodowały wybór metody MAIC i STC.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych w ramieniu eplontersenu (NEURO-TTRansform) i wutrisyranu (HELIOS-A) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie eplontersenu i wutrisyranu uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Charakterystyka	NEURO-TTRansform	HELIOS-A
	Eplontersen (N=144)	Wutrisyran (N=122)
Wiek, lata, średnia (SD)	53,0 (15,0)	57,8 (13,2)
Mężczyźni, n (%)	100 (69,4)	79 (64,8)
Rasa, n (%)		
biała/kaukaska	112 (77,8)	86 (70,5)
azjatycka	22 (15,3)	21 (17,2)
czarna/afroamerykańska	5 (3,5)	4 (3,3)
Inna/nieznana/>1*	4 (2,8)	11 (9,0)
bd	1 (0,7)	0 (0,0)
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	21 (15)	bd
Europa	54 (38)	bd
Ameryka Południowa/Australia/Nowa Zelandia/Azja	69 (48)	bd
Czas od diagnozy, lata, średnia (SD)	3,9 (4,8)	1,94 (4,34)
Czas od pierwszych objawów, mies., średnia (SD)	67,7 (50,9); N=143	bd
Genotyp TTR, n (%)		
V30M	85 (59,0)	54 (44,3)
V30M, choroba o wczesnym początku (<50 lat)	bd	25 (20,5)
inny niż V30M †	59 (41)	68 (55,7)
Wcześniejsze użycie stabilizatorów TTR, n (%)	100 (69,4)	75 (61,5)
tafamidis	bd	53 (43,4)
diflunizal	bd	22 (18,0)
Wynik w skali NIS, n (%)		
<50		78 (63,9)

Charakterystyka	NEURO-TTRansform	HELIOS-A
	Eplontersen (N=144)	Wutrisyran (N=122)
≥50-<100		39 (32,0)
≥100		5 (4,1)
Wynik mNIS+7, średnia (SD)	81,3 (43,4)	60,55 (35,99)
Wynik Norfolk QoL-DN, średnia (SD)	44,1 (26,6); N=137	47,10 (26,30)
Wynik NSC, średnia (SD)	23,1 (12,4)	
Wynik SF-36 PCS, średnia (SD)	39,7 (9,3)	
Wynik w skali Coutinho, n (%)		
1	115 (79,9)	85 (70)
2	29 (20,1)	37 (30)
3	0	0
Wynik w skali PND, n (%)†		
I	56 (38,9)	44 (36,1)
II	61 (42,4)	50 (41,0)
IIIA	16 (11,1)	16 (13,1)
IIIB	10 (6,9)	12 (9,8)
IV	0	0
NT-proBNP, n (%)		
3000 ng/L		112 (91,8)
>3000 ng/L		10 (8,2)
Subpopulacja z zajęciem serca, n (%) II	24 (16,7)	40 (32,8)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	70,3 (15,8); N=141	
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	24,4 (4,9); N=138	
mBMI, kg/m ² x g/L ^b , średnia (SD)	1025,8 (235,1); N=138	1057,5 (234)
Poziom albuminy, g/L, średnia (SD)	42,2 (2,9)	

ATTRv – dziedziczna amyloidozę transtyretynową; IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); NT-proBNP – peptyd natriuretyczny; PND – niepełnosprawność polineuropatyczna (ang. *polyneuropathy disability*); TTR: transtyretyna.

* dotyczy m.in pacjentów więcej niż jednej rasy.

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

‡ Wynik PND I: brak problemów z chodem, zaburzenia czucia; II: problemy z chodzeniem, ale możliwe poruszanie się bez laski i kul; IIIA: chodzenie o lasce lub kul; IIIB: chodzenie o dwóch laskach lub kulach.

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

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

W badaniu NEURO-TTRansform były trzy równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe: procentowa zmiana od wartości wyjściowych stężenia transtyretyny we krwi w 65 tyg., zmiana od wartości wyjściowych wyniku złożonego zmodyfikowanej skali oceny neuropatii mNIS+7 w 66 tyg., zmiana od wartości wyjściowych jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN w 66 tyg., natomiast w badaniu HELIOS-A był jeden

pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych, eksploracyjnych punktów końcowych oraz punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa leku ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 22. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploracyjne	Bezpieczeństwo
NEURO-TTRansform	- Procentowa zmiana od wartości wyjściowych stężenia transtyretyny we krwi w 65 tyg.; - zmiana od wartości wyjściowych wyniku złożonego skali mNIS+7 w 66 tyg.; - zmiana od wartości wyjściowych wyniku kwestionariusza Norfolk QOL-DN w 66 tyg.	Zmiana od wartości wyjściowych wyniku: - NSC w 66 tyg.; - NSC w 35 tyg.; - komponentu fizycznego kwestionariusza SF-36 w 65 tyg.; - PND w 65 tyg.; - mBMI w 65 tyg.	Zmiana od wartości wyjściowych wyniku: - mNIS+7 w 85 tyg. - Norfolk QOL-DN w 85 tyg. 10-MWT w 37 i 81 tyg. - R-ODS w 37 i 81 tyg.; - COMPASS-31 w 37 i 81 tyg.; - EQ-5D-5L w 37 i 81 tyg.; - SF-36 w 35 tyg.; - parametrów przezklatkowego echa serca, masy i grubości ściany lewej komory, grubości przegrody międzykomorowej, globalnego odkształcenia podłużnego u pacjentów z zajęciem serca w 65 tyg. - stężenia NT-proBNP w 65 tyg.; Częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny u wszystkich pacjentów i pacjentów z zajęciem serca do 66 tyg. PGIC w 37 i 85 tyg.	- Zmiana liczby płytek krwi od wartości wyjściowych w okresie leczenia, - zmiana czynności nerek od wartości wyjściowych w okresie leczenia, - zdarzenia niepożądane, - parametry życiowe i masa ciała, - badanie fizykalne, - badania laboratoryjne, - elektrokardiogram (EKG), - stosowanie leków towarzyszących, - badanie okulistyczne, - panel tarczycy, - wskaźniki stanu zapalnego, - krzepnięcie, - immunogenność.
HELIOS-A	Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali oceny nasilenia neuropatii mNIS+7 w 9 mies.	Zmiana od wartości wyjściowych wyniku: - Norfolk QOL-DN w 9 mies.; 10-MWT w 9 mies.; - mNIS+7 w 18 mies.;	Zmiana od wartości wyjściowych: - wyniku R-ODS w 9 mies.; - mBMI w 9 mies.; - poziomu NT-proBNP; - parametrów EKG;	Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploracyjne	Bezpieczeństwo
		- Norfolk QOL-DN w 18 mies.; 10-MWT w 18 mies.; - mBMI w 18 mies. - R-ODS w 18 mies. Procentowa redukcja stężenia TRR w surowicy.	- poziomu troponiny I i T; - klasy NYHA; - wyniku NIS; - wyniku EQ-5D-5L i EQ-VAS; - stadium choroby; - wyniku PND; - wyniku KPS; - parametrów scyntygrafii technetowej serca w 18 mies.; Procentowa redukcja stężenia TTR w surowicy i witaminy A w czasie. Profil farmakokinetyczny wutrisyranu i patisyranu. Występowanie i miano przeciwciał przeciwciałekowych dla wutrisyranu i patisyranu.	

10-MWT - 10-metrowy test marszowy (ang. *10 Meter Walk Test*); COMPASS-31 - kwestionariusz oceny dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego (ang. *Composite Autonomic Symptom Score-31*); EQ-5D-5L - kwestionariusz oceny jakości życia według EuroQol; EQ-VAS - wizualna skala analogowa według EuroQol; KPS - skala Karnofsky'ego (ang. *Karnofsky Performance Scale*); mBMI - zmodyfikowany wskaźnik masy ciała; mNIS+7 - zmodyfikowana skala oceny nasilenia neuropatii; NIS - skala oceny nasilenia neuropatii; NSC - skala oceny objawów neuropatii i zmiany (ang. *Neuropathy Symptoms and Change*); NT-proBNP - peptyd natriuretyczny; NYHA - klasa niewydolności serca (ang. *New York Heart Association*); PGIC - ogólna ocena zmian przez pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*); PND - niepełnosprawność spowodowana polineuropatią (ang. *polyneuropathy disability*); R-ODS - skala ogólnej niepełnosprawności (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*); SF-36 - kwestionariusz jakości życia (ang. *36-item Short Form Health Survey*); TTR - transtyretyna.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W grupie eplontersenu 6% pacjentów przerwało leczenie, natomiast w grupie wutrisyranu - 4%.

W badaniu HELIOS-A w grupie placebo raportowano wysoki odsetek dobrowolnego wycofania się z leczenia przez pacjentów w porównaniu do grupy wutrisyranu, co mogło być spowodowane brakiem skuteczności, w związku z czym ryzyko błędu uznano za niskie (taką samą ocenę przyznano w NICE STA 2024).

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów w poszczególnych badaniach, którzy przerywali leczenie wraz z przyczynami przerywania leczenia.

Tab. 23. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy, cz.1.

Badanie	Randomizowani/ leczeni, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia cz.1.							
			ZN, n (%)	Dobrowolne wycofanie się, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Brak spełnienia kryteriów, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Funkcjonowanie nerek, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)
NEURO-TTRansform										
EPL	144/144	8 (6)	5 (3)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
INO	24/24	4 (17)	3 (13)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PLA*	60/60	8 (13)	1 (2)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
HELIOS-A										
WUT	122/122	5 (4)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)***	1 (1)
PAT	42/42	4 (10)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7)***	0 (0)
PLA**	77/77	29 (38)	7 (9)	12 (16)	2 (3)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	4 (5)	0 (0)

* zewnętrzna grupa placebo z badania NEURO-TTR; ** zewnętrzna grupa placebo z badania APOLLO; *** w tym 1 zgon z powodu COVID-19.

4.3 Wyniki wyszukiwania badań obserwacyjnych

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań efektywności praktycznej oceniających stosowanie eplontersenu, w tym umożliwiających porównanie eplontersenu i wutrisyranu w analizowanej populacji chorych, co jest związane z niedawną rejestracją leku.

4.4 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 27.10.2025 r. przeszukiwano rejestry clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i/lub wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazw substancji czynnych. W obu rejestrach zidentyfikowano badania, które zostały włączone do porównań pośrednich.

Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 27.10.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT04136184	NEURO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy.	Badanie NEURO-TTRansform włączone do niniejszego przeglądu
NCT03759379	HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)	Badanie HELIOS-A włączone do niniejszego przeglądu

Tab. 25. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 27.10.2025 r.

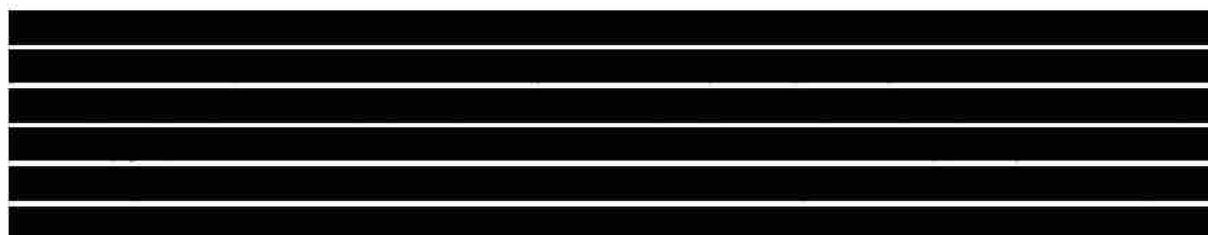
Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2019-001698-10	A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy	Badanie NEURO-TTRansform włączone do niniejszego przeglądu
2018-002098-23	HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)	Badanie HELIOS-A włączone do niniejszego przeglądu

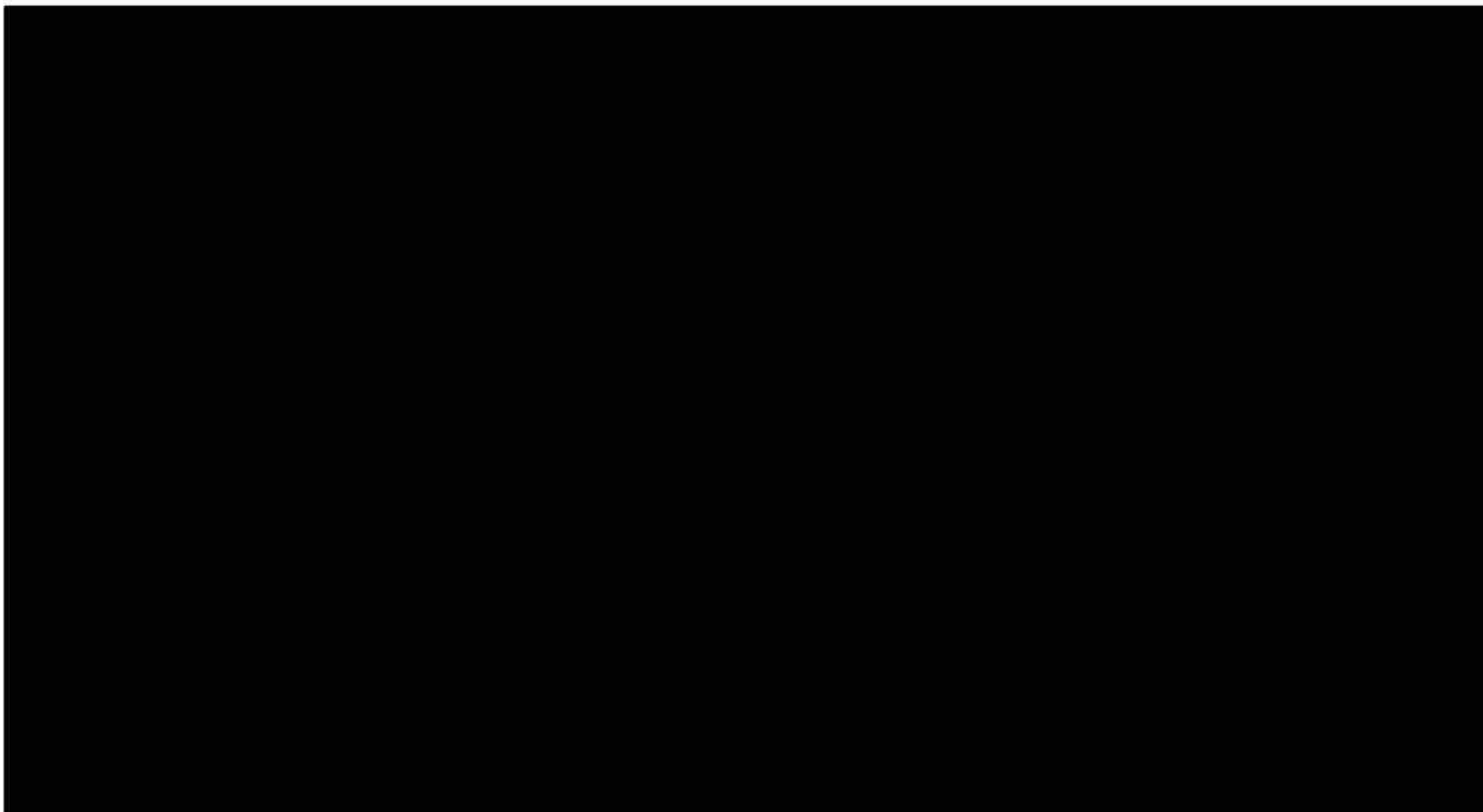
5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne fazy III (NEURO-TTRansform i HELIOS-A) pozwalające na pośrednie porównanie eplontersenu i wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. W wyniku stwierdzenia różnic w wyjściowej charakterystyce chorych w obu badaniach, w celu porównania eplontersenu z wutrisyranem zastosowano metody dostosowania populacji, takie jak porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), tj. po korekcie o różnice w charakterystyce populacji oraz porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*, STC). W obu badaniach analizowane leki porównano z zewnętrznymi grupami placebo pochodzącymi z innych badań (odpowiednio NEURO-TTR i APOLLO), jednak ze względu na różnice związane m.in. ze stosowaniem premedykacji w badaniu APOLLO i brakiem premedykacji w badaniu NEURO-TTR, w metaanalizach zastosowano podejście niezakotwiczone (ang. *unanchored*), czyli nieopierające się na wspólnym komparatorze. W celu dostosowania populacji, indywidualne dane pacjentów z badania NEURO-TTRansform zostały przeliczone tak, aby były bardziej zbliżone do charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu HELIOS-A.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zmodyfikowana skala oceny neuropatii mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*)
 - zmiana złożonego wyniku od wartości wyjściowych;
 - odpowiedź na leczenie;
- kwestionariusz oceny jakości życia w neuropatii cukrzycowej Norfolk QoL-DN (ang. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*);
 - zmiana wyniku od wartości wyjściowych;
 - odpowiedź na leczenie;
- stężenie TTR w surowicy:
 - wartość w stanie stacjonarnym;
 - zmiana od wartości wyjściowych;
 - procentowa zmiana od wartości wyjściowych;
- zmiana wyniku mBMI od wartości wyjściowych;
- zmiana wyniku R-ODS od wartości wyjściowych;
- zmiana wyniku 10-MWT od wartości wyjściowych.





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.1 mNIS+7

5.1.1 Zmiana wyniku od wartości wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.1.4 Tydzień 39 (ekstrapolacja liniowa wyników w grupie eplontersenu od 35 tyg.)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między eplontersenem a wutrisyranem pod względem zmiany wyniku mNIS+7 od wartości wyjściowych do 39 tyg. Oszacowania punktowe i 95% przedziały ufności były spójne dla MAIC i STC oraz dla modeli referencyjnych i alternatywnych.

Tab. 34. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku skali mNIS+7 od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023).

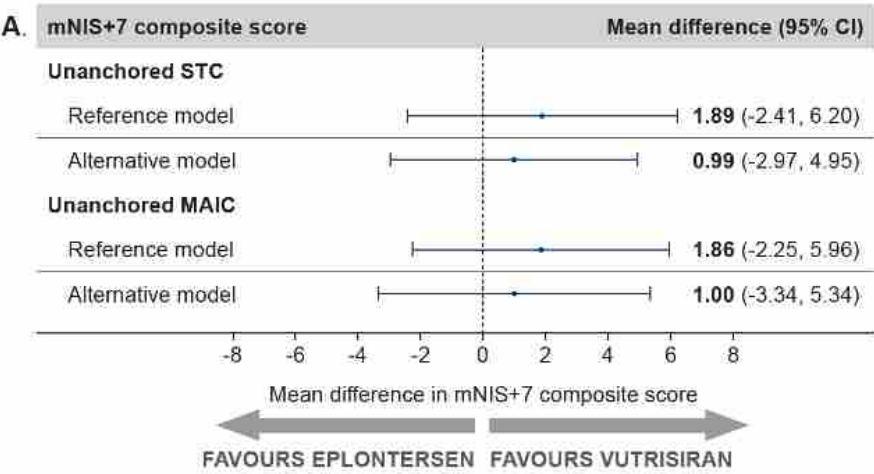
Model	MD [95% CI]	p
Niezakotwiczone MAIC		
Referencyjny	1,86 [-2,25, 5,96]	ns
Alternatywny	1,00 [-3,34, 5,34]	ns
Niezakotwiczone STC		
Referencyjny	1,89 [-2,41, 6,20]	ns
Alternatywny	0,99 [-2,97, 4,95]	ns

CI - przedział ufności; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji; mNIS+7 - zmodyfikowana skala oceny nasilenia neuropatii; ns - nieistotny statystycznie; p - poziom istotności statystycznej; STC - porównanie metodą symulacji.

W MAIC nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w zmianie wyniku mNIS+7 w stosunku do wartości wyjściowych w modelu referencyjnym (MD=1,86 [95% CI: -2,25; 5,96], p=ns) i w modelu alternatywnym (MD=1,00 [-3,34; 5,34], p=ns).

W STC nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w zmianie wyniku mNIS+7 w stosunku do wartości wyjściowych w modelu referencyjnym (MD=1,89 [95% CI: -2,41; 6,20], p=ns) i w modelu alternatywnym (MD=0,99 [-2,97; 4,95], p=ns).

Rys. 7. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku skali mNIS+7 od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023).



CI - przedział ufności; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji; mNIS+7 - zmodyfikowana skala oceny nasilenia neuropatii; STC - porównanie metodą symulacji.

5.1.2 Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.1.4 Tydzień 39 (ekstrapolacja liniowa wyników w grupie eplontersenu od 35 tyg.)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między eplontersenem a wutrisyranem pod względem zmiany wyniku mNIS+7 od wartości wyjściowych do 39 tyg. Oszacowania punktowe i 95% przedziały ufności były spójne dla MAIC i STC oraz dla modeli referencyjnych i alternatywnych.

Tab. 42. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku kwestionariusza Norfolk QoL-DN od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023).

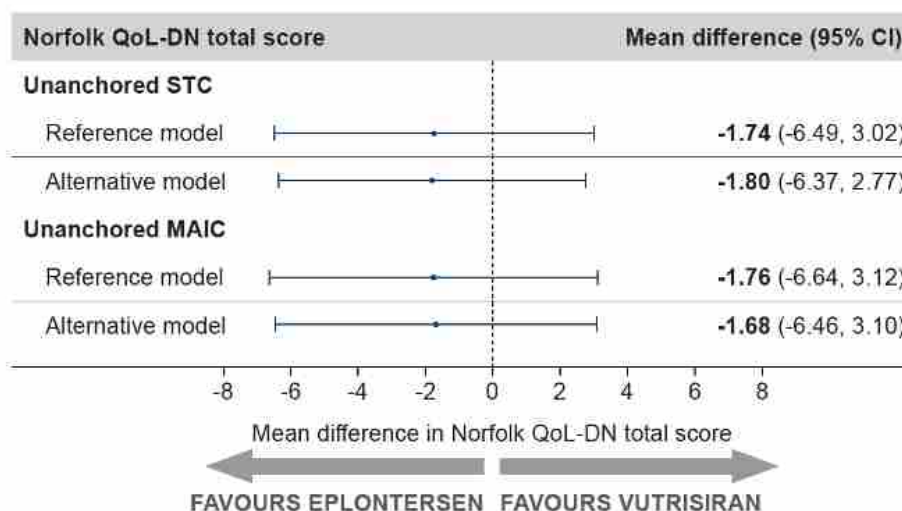
Model	MD [95% CI]	p
Niezakotwiczone MAIC		
Referencyjny	-1,76 [-6,64, 3,12]	ns
Alternatywny	-1,68 [-6,46, 3,10]	ns
Niezakotwiczone STC		
Referencyjny	-1,74 [-6,49, 3,02]	ns
Alternatywny	-1,80 [-6,37, 2,77]	ns

CI - przedział ufności; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji; Norfolk QoL-DN - kwestionariusz oceny jakości życia w neuropatii cukrzycowej; ns - nieistotny statystycznie; p - poziom istotności statystycznej; STC - porównanie metodą symulacji.

W MAIC nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w zmianie wyniku mNIS+7 w stosunku do wartości wyjściowych w modelu referencyjnym (MD=-1,76 [95% CI: -6,64; 3,12], p=ns) i w modelu alternatywnym (MD=-1,68 [-6,46; 3,10], p=ns).

W STC nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w zmianie wyniku mNIS+7 w stosunku do wartości wyjściowych w modelu referencyjnym (MD=-1,74 [95% CI: -6,49; 3,02], p=ns) i w modelu alternatywnym (MD=-1,80 [-6,37; 2,77], p=ns).

Rys. 12. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku kwestionariusza Norfolk QoL-DN od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023).



CI - przedział ufności; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji; Norfolk QoL-DN - kwestionariusz oceny jakości życia w neuropatii cukrzycowej; STC - porównanie metodą symulacji.

5.2.2 Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3 Stężenie TTR w surowicy

5.3.1 Średnie stężenie TTR w surowicy w stanie stacjonarnym

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.2 Zmiana stężenia TTR w surowicy w stanie stacjonarnym od wartości wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

██████████	██████████	█
██████████	██████████	█
██████████	██████████	█

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.3.3 Procentowa zmiana stężenia TTR w surowicy w stanie stacjonarnym od wartości wyjściowych

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.4 Zmiana wyniku R-ODS od wartości wyjściowych

80/139

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

CI - przedział ufności; logOR - logarytm ilorazu szans; STC - porównanie metodą symulacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[illegible][illegible]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

6.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosowanie eplontersenu przez ok. 19 mies. i wutrisyranu przez 18 mies. związane było z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych - patrz tabela poniżej (porównanie jakościowe/opisowe).

Zdarzenia niepożądane	EPL (N=144)	WUT, N=122
ZN łącznie	141 (98)	119 (98)
Ciężkie ZN	27 (19)	32 (26)
ZN o dużym nasileniu	20 (14)	19 (16)
ZN prowadzące do przerwania leczenia	8 (6)	3 (2,5)
Zgony	3 (2)	2 (2)
Biegunka	28 (19)	17 (14)
Infekcja układu moczowego	28 (19)	16 (13)

W grupie eplontersenu i wutrisyranu większość zdarzeń niepożądanych była o łagodnym nasileniu.

94/139

W grupie eplontersenu raportowano 2 zgony, które były spowodowane chorobą serca, natomiast w grupie wutrisranu przyczyną jednego zgonu był COVID-19, natomiast drugiego zgonu - choroba serca. W obu grupach zgony nie były związane z przyjmowanym leczeniem.

7 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla eplontersenu.

7.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych¹ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania eplontersenu - dostęp 27.10.2025 r.

7.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków² (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla eplontersenu – dostęp 27.10.2025 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących eplontersen odnalezione

W bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2025) prowadzonej przez EMA, dla produktu leczniczego Wainzua® odnaleziono 1 zgłoszenie dotyczące zaburzeń krwi i układu limfatycznego oraz 2 zgłoszenia dotyczące zaburzeń układu nerwowego - dostęp 27.10.2025 r.

7.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla eplontersenu (FDA) - dostęp 27.10.2025 r.

W bazie FAERS raportowano 267 zgłoszeń dla eplontersenu, w tym najczęściej (≥15) zgony, neuropatię obwodową, nudności i zmęczenie.

Tab. 69. Zgłoszenia o działaniach niepożądanych u osób stosujących eplontersen w bazie FAERS (≥ 5).

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zgon	29
Neuropatia obwodowa	23
Nudności	16
Zmęczenie	16

¹ <https://www.urpl.gov.pl/pl>

² <https://www.ema.europa.eu/en>

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Ból	13
Duszność	13
Ból kończyn	12
Zapalenie płuc	10
Biegunka	10
Zaparcia	8
Świąd	7
Uczucie nieprawidłowości	7
Złe samopoczucie	7
Niewyraźne widzenie	7
Wymioty	6
Migotanie przedsionków	6
Nieskuteczność leku	6
Hipestezja	6
Pomijanie dawki leku	6
Parestezje	6
Ból w klatce piersiowej	6
Zakrzepica	6
Spadek masy ciała	6
Infekcja układu moczowego	5
Dyskomfort w jamie brzusznej	5
Obrzęk obwodowy	5
Jaskra	5
Obniżony poziom witaminy A	5

<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> [dostęp 27.10.2025 r.]

7.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących eplontersen odnalezione w bazie *VigiAccess*TM (WHO-UMC 2022)³ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 27.10.2025 r.

Raportowano 124 zgłoszenia na temat 226 zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszano ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania.

³ <https://www.vigiaccess.org/>

Tab. 70. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących eplontersen.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1
Zaburzenia serca	7
Zaburzenia oka	8
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	21
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	44
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia układu immunologicznego	5
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	10
Nieprawidłowe wyniki badań	18
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17
Choroby nowotworowe	1
Zaburzenia układu nerwowego	26
Problemy związane z produktem	2
Zaburzenia psychiczne	7
Zaburzenia nerek i układu moczowego	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	10
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	4
Zaburzenia naczyniowe	9
Łącznie	226

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 27.10.2025 r.

8 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest **brak badań bezpośrednio porównujących eplontersen z wutrisyranem** w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. W zidentyfikowanych w ramach przeglądu badaniach NEURO-TTRansform (eplontersen vs zewnętrzna grupa placebo pochodząca z badania NEURO-TTR) i HELIOS-A (wutrisyran vs zewnętrzna grupa placebo pochodząca z badania APOLLO) stwierdzono:

- różnice w wyjściowej charakterystyce populacji,
- różnice w zewnętrznych grupach placebo, z którymi porównywano oba leki,
- różne okresy obserwacji,
- różnice w definicji i metodach raportowania punktów końcowych.

Ponadto, w przypadku obu badań większość średnich w ciągłych punktach końcowych została przedstawiona jako średnie z najmniejszych kwadratów (LSM), analizowane przy użyciu mieszanego modelu powtarzanych pomiarów (MMRM), przy czym zmienne uwzględnione w modelach MMRM w obu badaniach różniły się, co oznacza, że uzyskane LSM nie są ściśle porównywalne (brak możliwości porównania „surowych” średnich).

W wyniku stwierdzenia różnic w wyjściowej charakterystyce chorych w ramieniu eplontersenu (badanie NEURO-TTRansform) i wutrisyranu (badanie HELIOS-A), w celu porównania obu leków zastosowano metody dopasowania populacji, tj. porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, **MAIC**) oraz porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*, **STC**). W obu badaniach analizowane leki porównano z zewnętrznymi grupami placebo pochodzącymi z innych badań (odpowiednio NEURO-TTR i APOLLO), jednak ze względu na różnice związane m.in. ze stosowaniem premedykacji w badaniu APOLLO i brakiem premedykacji w badaniu NEURO-TTR, w metaanalizach zastosowano podejście niezakotwiczone (ang. **unanchored**), czyli nieopierające się na wspólnym komparatorze. W celu dostosowania populacji, indywidualne dane pacjentów z badania NEURO-TTRansform zostały przeliczone tak, aby były bardziej zbliżone do charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu HELIOS-A

[REDACTED]

Pomimo licznych analiz dla tego samego punktu końcowego, wyniki przeprowadzonych porównań należy interpretować ostrożnie ze względu na ograniczenia metodyczne, w tym w szczególności zastosowanie analizy niezakotwiczonej (ang. *unanchored*), co wymaga założenia, że wszystkie istotne czynniki prognostyczne i modyfikatory efektu zostały zidentyfikowane i odpowiednio uwzględnione w dopasowaniu populacji.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest różny czas trwania obserwacji w badaniu NEURO-TTRansform (66 tyg.) i HELIOS-A (79-80 tyg.), co spowodowało [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Istnieje kilka wersji złożonego wyniku mNIS+7, z czego w badaniu NEURO-TTRansform użyto mNIS+7_{IONIS}, natomiast w badaniu HELIOS-A - mNIS+7_{Alnylam}. Wymienione wersje nie są bezpośrednio porównywalne (wynik mNIS+7_{IONIS} zawiera się w zakresie od -22 do 346, podczas gdy wynik mNIS+7_{Alnylam} mieści się w zakresie od 0 do 304; różnice obejmują różne punktacje dla poszczególnych komponentów, mNIS+7_{IONIS} ma dodatkowy komponent dotyczący czucia, miarą zaburzeń autonomicznych w mNIS+7_{IONIS} jest tętno przy głębokim oddychaniu, podczas gdy w mNIS+7_{Alnylam} ciśnienie krwi w pozycji stojącej), co spowodowało konieczność przeliczenia wyników uzyskanych w badaniu NEURO-TTRansform z mNIS+7_{IONIS} na mNIS+7_{Alnylam} zastosowany w badaniu HELIOS-A (szczegółowe różnice pomiędzy skalami przedstawiono w rozdz. 12.1.1).

Ograniczeniem analizy może być też niewielka liczebność populacji w poszczególnych grupach [REDACTED]

[REDACTED] Z drugiej strony, mając na uwadze fakt, że ATTRv-PN jest chorobą rzadką, wydaje się, że uzyskane wielkości próby i tak były dość duże.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badania NEURO-TTRansform i HELIOS-A charakteryzowały się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia. Według skali Cochrane, metodyka badań NEURO-TTRansform i HELIOS-A charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu

sponsora na przebieg badania i treść publikacji oraz wysokim ryzykiem w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów.

Spośród opracowań wtórnych zidentyfikowano tylko 2 raporty złożone przez Wnioskodawcę do NICE i CDA-AMC (NICE STA 2024 i CDA-AMC 2025), zawierające wyniki porównań pośrednich dla eplontersenu i wutrisyranu. Dostępne dokumenty agencyjne podsumowujące złożone raporty nie pozwalają jednak na pełną ocenę jakości złożonych raportów ze względu na brak danych.

Przedstawione wyniki porównań pośrednich na podstawie [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] uzupełniono o wyniki porównań przeprowadzone w 39 tyg. leczenia na podstawie opublikowanego posteru konferencyjnego Karam 2023 (tylko zmiana wyniku skali mNIS+7 i Norfolk QoL-DN od wartości wyjściowych). Należy jednak pamiętać, że doniesienia konferencyjne mają ograniczoną wiarygodność, a wyników porównań pośrednich złożonych do NICE i CDA-AMC nie można zweryfikować ze względu na liczne zaczernienia danych poufnych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną eplontersenu z wybranymi komparatorami. Eplontersen został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

9 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eplontersenu (Wainzua®) w porównaniu z wutrisyranem (Amvuttra®) 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).

Eplontersen jest antysensownym oligonukleotydem, który selektywnie wiąże się z mRNA transtyretyny wewnątrz hepatocytów, powodując degradację zarówno zmutowanego mRNA TTR, jak i mRNA TTR typu dzikiego (prawidłowego), co zapobiega syntezie białka TTR w wątrobie, skutkując znacznym zmniejszeniem stężenia zmutowanego białka TTR i białka TTR typu dzikiego wydzielanych w wątrobie do krwioobiegu (ChPL Wainzua). Podawanie wutrisyranu przynosi podobny efekt, tj. wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy, za pomocą innego mechanizmu, tj. w naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) (ChPL Amvuttra).

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Library* oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA). W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych i rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast ze względu na rodzaj zakwalifikowanych badań wtórnych - odstąpiono od oceny ich jakości za pomocą skali AMSTAR 2.

Do dnia 27 października 2025 r. w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących eplontersen z wutrisyranem w analizowanej populacji chorych, natomiast zidentyfikowano i włączono do niniejszego przeglądu 2 randomizowane badania kliniczne umożliwiające pośrednie porównanie obu leków. Zgodnie z oceną według skali Jadad, badania NEURO-TTRansform i HELIOS-A charakteryzowały się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia. Według skali Cochrane, metodyka badań NEURO-TTRansform i HELIOS-A charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji oraz wysokim ryzykiem w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów.

W zidentyfikowanych w ramach przeglądu badaniach NEURO-TTRansform (eplontersen vs zewnętrzna grupa placebo pochodząca z badania NEURO-TTR) i HELIOS-A (wutrisyran vs zewnętrzna grupa placebo pochodząca z badania APOLLO) stwierdzono różnice w wyjściowej charakterystyce populacji, różnice w zewnętrznych grupach placebo, z którymi porównywano oba leki, różne okresy obserwacji oraz różnice w definicji i metodach raportowania punktów końcowych. Ponadto, w przypadku obu badań większość średnich w ciągłych punktach końcowych została przedstawiona jako średnie z najmniejszych kwadratów (LSM), analizowane przy użyciu mieszanego modelu powtarzanych pomiarów (MMRM), przy czym zmienne uwzględnione w modelach MMRM w obu badaniach różniły się, co oznacza, że uzyskane LSM nie są ściśle porównywalne (brak możliwości porównania „surowych” średnich).

W wyniku stwierdzenia różnic w wyjściowej charakterystyce chorych w obu badaniach, w celu porównania eplontersenu z wutrisyranem zastosowano metody dostosowania populacji, takie jak porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), tj. po korekcie o różnice w charakterystyce populacji oraz porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*, STC). W obu badaniach analizowane leki porównano z zewnętrznymi grupami placebo pochodzącymi z innych badań (odpowiednio NEURO-TTR i APOLLO), jednak ze względu na różnice związane m.in. ze stosowaniem premedykacji w badaniu APOLLO i brakiem premedykacji w badaniu NEURO-TTR, w metaanalizach zastosowano podejście niezakotwiczone (ang. *unanchored*), czyli nieopierające się na wspólnym komparatorze. W celu dostosowania populacji, indywidualne dane pacjentów z badania NEURO-TTRansform zostały przeliczone tak, aby były bardziej zbliżone do charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu HELIOS-A. Oszacowane efektywne wielkości próby [REDACTED] co może stanowić ograniczenie analizy związane z niewielką liczebnością populacji. Z drugiej strony, mając na uwadze fakt, że ATTRv-PN jest chorobą ultraradką, wydaje się, że uzyskane wielkości próby i tak były dość duże.

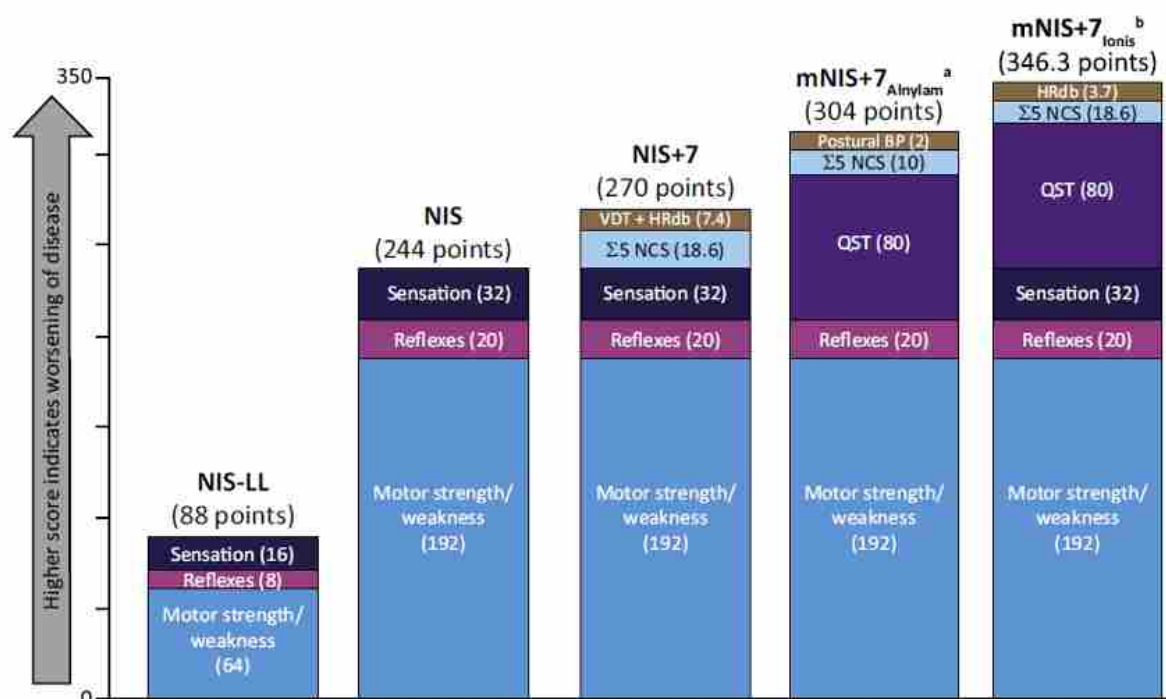
Kolejnym ograniczeniem analizy jest różny czas trwania obserwacji w badaniu NEURO-TTRansform (66 tyg.) i HELIOS-A (79-80 tyg.), co spowodowało [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Istnieje kilka wersji skali do oceny nasilenia neuropatii (patrz rysunek poniżej), z czego w badaniu NEURO-TTTransform użyto mNIS+7^{IONIS}, natomiast w badaniu HELIOS-A - mNIS+7^{Alnylam}. Wymienione wersje nie są bezpośrednio porównywalne (wynik mNIS+7^{IONIS} zawiera się w zakresie od -22 do 346, podczas gdy wynik mNIS+7^{Alnylam} mieści się w zakresie od 0 do 304; różnice obejmują różne punktacje dla poszczególnych komponentów, mNIS+7^{IONIS} ma dodatkowy komponent dotyczący czucia, miarą zaburzeń autonomicznych w mNIS+7^{IONIS} jest tętno przy głębokim oddychaniu, podczas gdy w mNIS+7^{Alnylam} ciśnienie krwi w pozycji stojącej), co spowodowało konieczność przeliczenia wyników uzyskanych w badaniu NEURO-TTTransform z mNIS+7^{IONIS} na mNIS+7^{Alnylam} zastosowany w badaniu HELIOS-A.

Rys. 27. Różne wersje skali do oceny nasilenia neuropatii (Dyck 2019).



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:

- o zmiany wyniku skali mNIS+7 od wartości wyjściowych;
- o zmiany stężenia TTR w surowicy od wartości wyjściowych;
- o zmiany wyniku skali R-ODS od wartości wyjściowych;
- o zmiany wyniku skali mBMI od wartości wyjściowych;
- o 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 (przy czym w 39 tyg. leczenia nie wykazano jeszcze istotnych statystycznie różnic).

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. Z kolei informacje zawarte w ChPL obu leków wskazują na nieco odmienny profil bezpieczeństwa obu leków (w grupie eplontersenu najczęściej występowały wymioty i obniżone stężenie witaminy A, natomiast w grupie wutrisyranu - ból kończyn i stawów oraz duszność; ChPL Wainzua i ChPL Amvuttra).

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.

W niniejszym przeglądzie wykorzystano również ocenę raportów złożonych przez Wnioskodawcę do NICE i CDA-AMC (NICE STA 2024 i CDA-AMC 2025), w których również wskazano na równorzędność obu leków pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Dostępne dokumenty agencyjne podsumowujące złożone raporty nie pozwalają jednak na pełną ocenę jakości złożonych raportów, jak również porównanie wyników z niniejszą analizą ze względu na brak danych i liczne zaczerwienia danych poufnych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną eplontersenu i wutrisyranu. Eplontersen został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 6 marca 2025 r., co stanowi przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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).

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, zapewniającej spowolnienie progresji choroby i poprawę jakości życia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eplontersenu są porównywalne z aktualnie refundowanym wutrisyranem.** 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 u 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) i Kanadzie (CDA-AMC) - szczegóły w APD Wainzua.

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 27 października 2025 r. nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących eplontersen z wutrisyranem w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Odnaleziono natomiast 2 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego (NEURO-TTRansform i HELIOS-A. W wyniku stwierdzenia różnic w wyjściowej charakterystyce chorych w ramieniu eplontersenu (badanie NEURO-TTRansform) i wutrisyranu (badanie HELIOS-A), w celu porównania obu leków zastosowano metody dostosowania populacji, tj. porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, **MAIC**) oraz porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*, **STC**). W obu badaniach analizowane leki porównano z historycznymi grupami placebo pochodzącymi z innych badań (odpowiednio NEURO-TTR i APOLLO), jednak ze względu na różnice związane m.in. ze stosowaniem premedykacji w badaniu APOLLO i brakiem premedykacji w badaniu NEURO-TTR, w metaanalizach zastosowano podejście niezakotwiczone (ang. **unanchored**), czyli nieopierające się na wspólnym komparatorze. W celu dostosowania populacji, indywidualne dane pacjentów z badania NEURO-TTRansform zostały przeliczone tak, aby były bardziej zbliżone do charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu HELIOS-A - oprócz **modelu referencyjnego** opracowano również **modele alternatywne** z szerszym lub węższym zestawem zmiennych.

Zidentyfikowano również 2 opracowania wtórne (NICE STA 2024 i CDA-AMC 2025), będące oceną raportów HTA złożonych przez Wnioskodawcę do odpowiednio NICE i CDA-AMC, zawierające wyniki porównań pośrednich z wutrisyranem, będące podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla eplontersenu w Wielkiej Brytanii i Kanadzie we analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono natomiast badań porównujących efektywność praktyczną eplontersenu z wutrisyranem w analizowanej populacji chorych.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w przypadku niemal wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN, gdzie raportowano większą korzyść u pacjentów leczonych eplontersenem. Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego eplontersenu z wutrisyranem w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.

Tab. 71. Analiza skuteczności - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran.

Punkt końcowy	Wyniki
Ocena nasilenia neuropatii według skali mNIS+7	

Punkt końcowy	Wyniki
Ocena jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN [REDACTED]	[REDACTED]
Stężenie TTR w surowicy w stanie stacjonarnym [REDACTED]	[REDACTED]
Ocena ogólnej niepełnosprawności według skali R-ODS [REDACTED]	[REDACTED]
Ocena stanu odżywienia według mBMI [REDACTED]	[REDACTED]
Ocena prędkości chodu według 10-MWT [REDACTED]	[REDACTED]

10-MWT - 10-metrowy test marszowy (ang. *10-Meter Walk Test*); alt - model alternatywny; logOR - logarytm ilorazu szans; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); mBMI - zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body mass index*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); mNIS+7 - zmodyfikowana skala oceny nasilenia neuropatii (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*); Norfolk QoL-DN - kwestionariusz oceny jakości życia w przebiegu polineuropatii cukrzycowej (ang. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*); ns - nieistotny statystycznie; ref - model referencyjny; R-ODS - skala ogólnej niepełnosprawności (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*); STC - porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*); TTR - transtyretyna.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego eplontersenu z wutrisyranem w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran.

Punkt końcowy	Wyniki
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
Zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	

alt - model alternatywny; logOR - logarytm ilorazu szans; MAIC - porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); ns - nieistotny statystycznie; ref - model referencyjny; STC - porównanie metodą symulacji (ang. *simulated treatment comparison*).

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

11 Wnioski

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. *unanchored*) z wykorzystaniem danych z badań NEURO-TTRansform 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:

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

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.

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, zapewniającej spowolnienie progresji choroby i poprawę jakości życia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eplontersenu są porównywalne z aktualnie refundowanym wutrisyranem.** 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.

12 Aneks

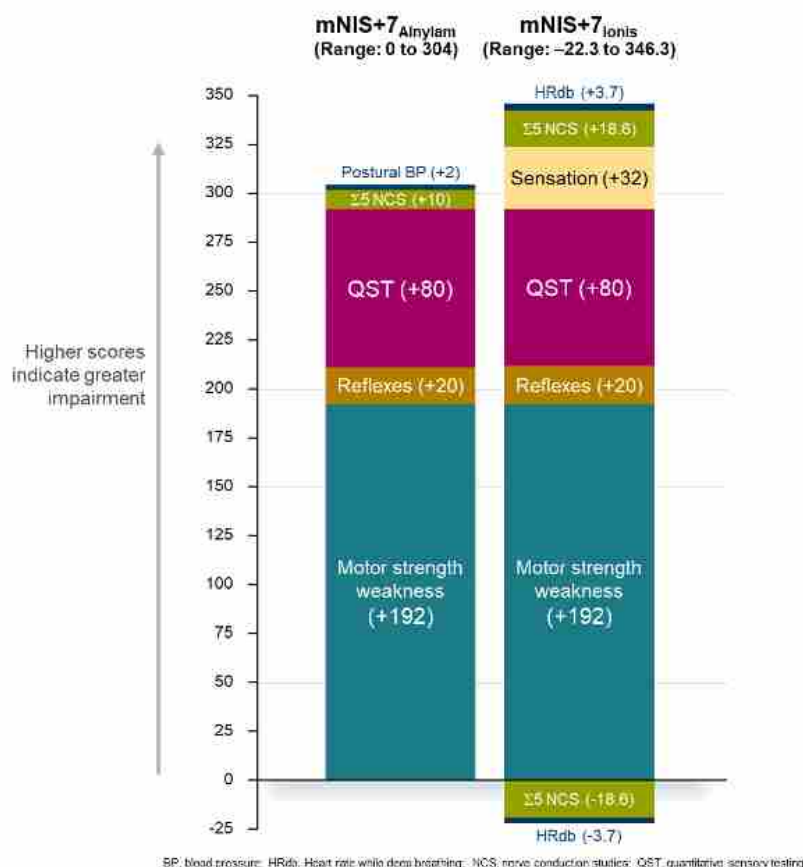
12.1 Definicje punktów końcowych

12.1.1 Skala mNIS+7

Skala mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*), opierająca się na skali NIS, powstała specjalnie w celu wykrywania postępu polineuropatii w badaniach klinicznych nad dziedziczną amyloidozą transtyretynową. Umożliwia ocenę szerokiego zakresu zaburzeń neurologicznych, od łagodnych do ciężkich. Na wynik w skali mNIS+7 składa się ocena siły/osłabienia motorycznego, czucia, odruchów, przewodnictwa nerwowego i podciśnienia ortostatycznego (Dyck 2019).

Istnieje kilka wersji złożonego wyniku mNIS+7, z czego w badaniu NEURO-TTTransform użyto mNIS+7_{IONIS}, natomiast w badaniu HELIOS-A - mNIS+7_{Alnylam}. Wymienione wersje nie są bezpośrednio porównywalne - wynik mNIS+7_{IONIS} zawiera się w zakresie od -22 do 346, podczas gdy wynik mNIS+7_{Alnylam} mieści się w zakresie od 0 do 304, przy czym im wyższy wynik, tym większe upośledzenie. Różnice obejmują różne punktacje dla poszczególnych komponentów, mNIS+7_{IONIS} ma dodatkowy komponent dotyczący czucia, miarą zaburzeń autonomicznych w mNIS+7_{IONIS} jest tętno przy głębokim oddychaniu, podczas gdy w mNIS+7_{Alnylam} ciśnienie krwi w pozycji stojącej (Karam 2023).

Rys. 28. Składniki mNIS+7_{Alnylam} i mNIS+7_{IONIS} (Karam 2023).



Kryteria oceny, klasyfikacji i punktacji w skali mNIS+7^{Alnylam} przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Ocena, klasyfikacja i punktacja w skali mNIS+7 (Dyck 2019).

Parametr	Ocena	Klasyfikacja	Punktacja
Oslabienie mięśni	Oceniane w 24 grupach mięśni (obydwie strony)	<i>Oceniane przez badacza</i> 0: norma 1: 25% osłabienia 2: 50% osłabienia 3: 75% osłabienia 3.25: może poruszać się wbrew grawitacji 3.50: może poruszać się po wyeliminowaniu grawitacji 3.75: można wyczuć lub zobaczyć skurcz mięśni, ale nie widać ruchu 4: paraliż	Punkty 0-192
Odruchy	Oceniane w 5 grupach mięśni (obydwie strony)	<i>Oceniane przez badacza</i> 0: norma 1: obniżone 2: nieobecne	Punkty 0-20
Czucie	S ST QST Oceniane w do 10 miejsc (tylko lewa strona)	<i>Porównywane do RV^{a, b}</i> 0: norma 10: łagodnie obniżone 20: bardzo obniżone	Punkty 0-80
Czucie (dodatkowa ocena tylko w IONIS)	Nacisk pod wpływem dotyku, wibracje, pozycja stawów, uklucie (obydwie strony)	<i>Oceniane przez badacza</i> 0: norma 1: obniżone 2: nieobecne	Punkty Tylko IONIS: 0-32
Badania przewodnictwa nerwowego	Ocena 5 nerwów: łokciowy nerw ruchowy piszczelowy nerw ruchowy strzałkowy nerw ruchowy łokciowy nerw czuciowy łydkiowy nerw czuciowy	<u>Alnylam:</u> <i>Porównywane do RV^{a, b}</i> 0: norma 1: łagodnie obniżone 2: bardzo obniżone <u>IONIS:</u> <i>Porównywane do RV^a</i> odchylenia od normy	Punkty Alnylam: 0-10 IONIS: -18,6 do 18,6
Autonomiczny (tylko Alnylam)	Hipotonia ortostatyczna	<i>Porównywane do RV^{a, b}</i> 0: norma 1: łagodnie obniżone 2: bardzo obniżone	Punkty 0-2

Autonomiczny (tylko IONIS)	Tętno przy głębokim oddychaniu	Porównywane do RV ^a Odchylenia od normy	Punkty -3,7 do 3,7
Suma			304

RV – wartość referencyjna (ang. *reference value*), S ST QST – ang. *smart somatotopic quantitative sensation testing*; ^aRV ze zdrowej populacji badanej i dopasowany pod względem wieku; ^b normalny <95. percentyla, łagodnie obniżone ≥95. do <99. percentyla, bardzo obniżone ≥99. percentyla.

Zgodnie z Folkvaljon 2025 klinicznie istotna poprawa nasilenia neuropatii według skali mNIS+7 oznacza redukcję wyniku o co najmniej 4 punkty, natomiast istotne pogorszenie – wzrost wyniku o 1,8 punktów.

12.1.2 Kwestionariusz Norfolk QOL-DN

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

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

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

Czas trwania i natura objawów

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

Diagnoza/wystąpienie komplikacji

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

Czynności życia codziennego w ostatnich 4 tygodniach

16. Czy ból nie pozwalał spać w nocy?
17. Przeczulica bólowa na dotyk?
18. Niemożność odczucia oparzenia lub zranienia ciała?
19. Objawy powstrzymujące od zwykłych aktywności?
20. Niemożność wykonania delikatnych ruchów palcami?
21. Niestabilność w staniu na nogach?
22. Trudności w stawaniu z krzesła?
23. Trudności w schodzeniu ze schodów?
24. Niezdolność do czucia stóp podczas chodzenia?
25. Niezdolność do czucia ciepłej/zimnej wody dłońmi?
26. Niezdolność do czucia ciepłej/zimnej wody stopami?
27. Wymioty po posiłku (niespowodowane chorobą)?
28. Biegunka i/lub utrata kontroli jelit?
29. Mimowolne oddawanie moczu podczas śmiania lub kaszlenia?
30. (tylko mężczyźni) Problemy z erekcją?
31. (tylko kobiety) Problemy z suchością pochwy?
32. Podciśnienie ortostatyczne?
33. Trudności w braniu kąpieli/prysznica?
34. Trudności w ubieraniu?
35. Trudności w chodzeniu?
36. Trudności w siadaniu na i wstawaniu z toalety?
37. Trudności w posługiwaniu się przyborami do jedzenia?

Ogólny stan zdrowia w ciągu ostatnich 4 tygodni

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

Zgodnie z Folkvaljon 2025 klinicznie istotna poprawa jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN oznacza redukcję wyniku w zakresie -12,8 do -4 punkty, natomiast istotne pogorszenie - wzrost wyniku o 5,9-14,7 punktów.

12.1.3 Skala R-ODS

Skala ogólnej niepełnosprawności (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*, R-ODS) to kwestionariusz dotyczący związku między codziennymi czynnościami a stanem zdrowia. Odpowiedzi dostarczają informacji na temat tego, w jaki sposób polineuropatia wpływa na codzienne czynności i w jakim stopniu pacjenci są w stanie wykonywać zwykle czynności (van Nes 2011). Wyniki skali mieszczą się w zakresie 0-48, które następnie można przeliczyć na zakres 0-100. Im niższy wynik, tym wyższy stopień niepełnosprawności.

Tab. 74. Kwestionariusz R-ODS (van Nes 2011).

Lp	Punkty	0	1	2	
	Czy jesteś w stanie:	Nieemożliwe do wykonania	Możliwe do wykonania z trudem	Łatwe do wykonania	Nie dotyczy
1	pochylić się do przodu i podnieść coś				
2	stać przez dłuższy czas, np. kilka godzin				
3	wchodzić po schodach				
4	biegać				
5	spacerować na świeżym powietrzu do 1 km				
6	chodzić z omijaniem przeszkód				
7	tańczyć				
8	podróżować środkami transportu publicznego				
9	obracać kluczem w zamku				
10	nosić i odkładać ciężkie przedmioty				
11	przesuwać krzesło				
12	łapać przedmioty (np. piłkę)				
13	myć górną część ciała				
14	myć dolną część ciała				
15	brać prysznic				
16	myć zęby				
17	siadać/korzystać z toalety				
18	ubrać górną część ciała				
19	jeść				
20	zmywać naczynia				
21	przygotowywać kanapki				
22	robić zakupy				

Lp	Punkty	0	1	2	
	Czy jesteś w stanie:	Nieemożliwe do wykonania	Możliwe do wykonania z trudem	Łatwe do wykonania	Nie dotyczy
23	iść do lekarza pierwszego kontaktu				
24	czytać książki/gazety				

12.1.4 mBMI

Zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body mass index*, mBMI) to wskaźnik masy ciała w kg/m² pomnożony przez stężenie albuminy w surowicy w g/l. mBMI wskazuje na stan odżywienia pacjenta - im wyższy tym lepszy stan odżywienia pacjenta (Coelho 2023).

$$\text{mBMI} = \text{BMI (kg/m}^2\text{)} * \text{stężenie albuminy w surowicy (g/L)}.$$

Zgodnie z Folkvaljon 2025 klinicznie istotna poprawa stanu odżywienia według mBMI oznacza wzrost wyniku o 9,8 kg/m²xg/l, natomiast istotne pogorszenie - redukcję wyniku o -40,9 kg/m²xg/l.

12.1.5 10-MWT

10-metrowy test marszowy (ang. *10-meter walk test*, 10-MWT) służy do oceny prędkości chodu w metrach na sekundę (m/s) na krótkim dystansie. Można go wykorzystać do oceny sprawności ruchowej. Test 10-MWT można wykonać na dwa różne sposoby: przy komfortowej prędkości chodu lub przy szybkiej prędkości chodzenia. Im niższy wynik, tym gorsza sprawność ruchowa pacjenta.

Czas mierzy się dla środkowych 6 m, aby uwzględnić przyspieszenie i zwolnienie pacjenta:

- pomiar czasu rozpoczyna się, gdy dowolna część przedniej stopy przekroczy płaszczyznę znaku 2 m;
- pomiar czasu kończy się, gdy dowolna część przedniej stopy przekroczy płaszczyznę znaku 8 m.

Całkowity czas potrzebny do pokonania 6 m jest rejestrowany z dokładnością do setnych sekundy. Następnie 6 m dzieli się przez całkowity czas (w sekundach) potrzebny do pokonania odcinka. Jeśli pacjent wymaga całkowitej pomocy lub nie jest w stanie w ogóle chodzić, należy odnotować wynik 0 m/s (Coelho 2023).

12.2 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 75. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
	Opisana, poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

12.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Seleektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

12.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 76. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności,

Ocena jakości badań wtórnych
• uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. - Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

Ocena jakości badań wtórnych

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

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

12.5 Spis badań włączonych

Tab. 77. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	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. <i>JAMA</i>. 2023 Oct 17;330(15):1448-1458. Wixner J, Berk JL, Adams D, Polydefkis M, Conceição I, Attarian S, Gillmore JD, Dyck PJB, Folkvaljon F, Zhou W, Chen J, Viney NJ, Kwoh TJ, Coelho T, Waddington-Cruz M. Effects of eplontersen on symptoms of autonomic neuropathy in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: secondary analysis from the NEURO-TTRansform trial. <i>Amyloid</i>. 2025 Mar;32(1):29-38. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, Kulac I, Waddington Cruz M, Conceição I, Weiler M, Berk JL, Gertz M, Gillmore JD, Rush S, Chen J, Zhou W, Kwoh J, Duran JM, Tsimikas S, Solomon SD. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>J Card Fail</i>. 2024 Aug;30(8):973-980. Conceição I, Berk JL, Weiler M, Kowacs PA, Dasgupta NR, Khella S, Chao CC, Attarian S, Kwoh TJ, Jung SW, Chen J, Viney NJ, Yu RZ, Gertz M, Masri A, Cruz MW, Coelho T. Switching from inotersen to eplontersen in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: analysis from NEURO-TTRansform. <i>J Neurol</i>. 2024 Oct;271(10):6655-6666. Coelho T, Waddington Cruz M, Chao CC, Parman Y, Wixner J, Weiler M, Barroso FA, Dasgupta NR, Jung SW, Schneider E, Viney NJ, Dyck PJB, Ando Y, Gillmore JD, Khella S, Gertz MA, Obici L, Berk JL. Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis-Polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an Open-label Phase 3 Study of Eplontersen. <i>Neurol Ther</i>. 2023 Feb;12(1):267-287. Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, Gillmore JD, Khella SL, Litchy WJ, Obici L, Monteiro C, Tai LJ, Viney NJ, Buchele G, Brambatti M, Jung SW, St L O'Dea L, Tsimikas S, Schneider E, Geary RS, Monia BP, Gertz M. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. <i>Neurol Ther</i>. 2021 Jun;10(1):375-389.
2	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. <i>Amyloid</i>. 2023 Mar;30(1):1-9.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		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. Luigetti M, Quan D, Berk JL, Conceição I, Misumi Y, Chao CC, Bender S, Aldinc E, Vest J, Adams D. Impact of Baseline Neuropathy Severity on Vutrisiran Treatment Response in the Phase 3 HELIOS-A Study. Neurol Ther. 2024 Jun;13(3):625-639. Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, Berk JL, Maurer MS, Conceição I, Di Carli M, Solomon SD, Chen C, Yureneva E, Vest J, Gillmore JD. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Eur J Heart Fail. 2024 Feb;26(2):397-410.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
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.].
3	Porównanie pośrednie	Karam C, Gillmore J, Chen G, Jenkins NC, Hale MJ, Chen J, Viney N, Schneider E. Simulated Treatment Comparison and Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Eplontersen and Vutrisiran for the Treatment of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/co183karam-et-alstc-and-maic-of-eplontersen-and-vutrisiran-for-attr-vpn130451-pdf.pdf?sfvrsn=f1d9c2cf_0 [dostęp 27.10.2025 r.]. 

12.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 78. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	-
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Rebouch H, Verschueren A, Fortanier E, Grapperon AM, Kouton L, Salort-Campana E, Attarian S, Delmont E. Real-life experience with disease-modifying drugs in hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: A clinical and electrophysiological appraisal. Eur J Neurol. 2025 Jan;32(1):e16571.	Brak pacjentów leczonych eplontersenem
Opracowania wtórne		
-	-	-

12.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 79. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	12.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	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,	4	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz	Bibliografia, w tekście	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?		

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla eplontersenu i wutrisyranu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).
..... 31

Rys. 2. Schemat przeprowadzonych porównań pośrednich (Karam 2023). 36

Rys. 3. Schemat badania NEURO-TTRansform (Coelho 2023). 37

Rys. 4. Schemat badania HELIOS-A (Adams 2023 - protokół badania). 37

..... 58

..... 58

Rys. 7. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku skali mNIS+7 od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023). 61

..... 63

..... 63

..... 65

..... 66

Rys. 12. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku kwestionariusza Norfolk QoL-DN od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023). 68

..... 70

..... 71

..... 73

..... 73

..... 75

	76
	78
	79
	88
	88
	90
	91
	93
	93
Rys. 27. Różne wersje skali do oceny nasilenia neurtopatii (Dyck 2019).....	104
Rys. 28. Składniki mNIS+7 _{Alnylam} i mNIS+7 _{Ionis} (Karam 2023).....	112

Spis tabel

Tab. 1. Analiza skuteczności - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran.	7
Tab. 2. Analiza bezpieczeństwa - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran.	8
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	13
Tab. 4. Szacunkowa chorobowość w poszczególnych krajach uwzględnionych w analizie Schmidt 2018.	14
Tab. 5. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy (Dispenzieri 2022).	17
Tab. 6. Rozkład fenotypów względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy (Dispenzieri 2022).	18
Tab. 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy dziedzicznej lub rodzinnej, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) w okresie 2014 r. - 2023 r. (źródło: baza SWIAD) (AWA Amvuttra 2024).	21
Tab. 8. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 E85.1 (jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dane NFZ otrzymane dnia 11.10.2018 r.) (AWA Wyndaqel 2018).	22
Tab. 9. Ceny leku Amvuttra® (Obwieszczenie MZ).	22
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i wutrisyranu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 27.10.2025 r.	26
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i wutrisyranu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 27.10.2025 r.	26
Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eplontersenu i wutrisyranu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 27.10.2025 r.	27
Tab. 13. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	33
Tab. 14. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	33
Tab. 15. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównań pośrednich, cz.1.	38
Tab. 16. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównań pośrednich, cz. 2.	39
Tab. 17. Dawkowanie oraz czas obserwacji w badaniach NEURO-TTTransform i HELIOS-A..	39
Tab. 18. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	41
Tab. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2024).	42
Tab. 20. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	43
Tab. 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie eplontersenu i wutrisyranu uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	44
Tab. 22. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.	47

Tab. 23. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy, cz.1.	50
Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 27.10.2025 r.	51
Tab. 25. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 27.10.2025 r.	51
Tab. 26. Tygodnie badania, w których raportowano wyniki dla punktów końcowych będących przedmiotem analizy.	53
.....	54
.....	55
.....	56
.....	57
.....	59
.....	59
.....	60
Tab. 34. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku skali mNIS+7 od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023).	60
.....	61
.....	62
.....	64
.....	65
.....	66
.....	67

.....	67
Tab. 42. Analiza skuteczności eplontersen vs wutrisyran: zmiana wyniku kwestionariusza Norfolk QoL-DN od wartości wyjściowych do 39 tyg. - podsumowanie wyników niezakotwiczonych porównań MAIC i STC (Karam 2023).	68
.....	69
.....	69
.....	71
.....	72
.....	74
.....	74
.....	76
.....	77
.....	78
.....	79
.....	80
.....	81
.....	82
.....	83
.....	84

.....	85
.....	86
.....	87
.....	88
.....	89
.....	90
.....	91
.....	92
.....	92
.....	94

Tab. 68. Wyniki bezpieczeństwa stosowania eplontersenu i wutrisyranu po 18-19 mies. stosowania..... 94

Tab. 69. Zgłoszenia o działaniach niepożądanych u osób stosujących eplontersen w bazie FAERS (≥ 5)..... 96

Tab. 70. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących eplontersen..... 98

Tab. 71. Analiza skuteczności - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran. 107

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa - wyniki porównań pośrednich: eplontersen vs wutrisyran. 109

Tab. 73. Ocena, klasyfikacja i punktacja w skali mNIS+7 (Dyck 2019)..... 113

Tab. 74. Kwestionariusz R-ODS (van Nes 2011). 116

Tab. 75. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996). 117

Tab. 76. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. 119

Tab. 77. Spis badań włączonych do przeglądu. 124

Tab. 78. Spis badań wykluczonych..... 125

Tab. 79. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). 126

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.
- Adams 2018** Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):11-21.
- Adams 2023** 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.
- Amvuttra TLI 2023** Amvuttra (wutrisiran) we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania Opracowanie analityczne Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 1/2023 Data ukończenia: 17.02.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/1_Amvuttra_reoptr.pdf [dostęp 27.10.2025 r.].
- APD Wainzua** [redacted] Wainzua® (eplontersen) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3, 2016.
- AWA Amvuttra 2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Amvuttra (wutrisiran) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.45.2024 Data ukończenia: 30 października 2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/125/AWA/125_AWA_OT.423.1.45.2024_Amvuttra_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 27.10.2025 r.].
- AWA Vyndaqel 2018** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego: "Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.33.2018. data ukończenia: 25.10.2018 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/172/AWA/172_AWA_OT.4331.33.2018_Vyndaqel_TTR-FAP_BIP.pdf [dostęp 27.10.2025 r.].
- Benson 2018** Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Planté-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH 3rd, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceição I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwoh TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF,

	Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Jul 5;379(1):22-31.
Blaner 1991	Blaner WS, Bonifácio MJ, Feldman HD, Piantedosi R, Saraiva MJ. Studies on the synthesis and secretion of transthyretin by the human hepatoma cell line Hep G2. <i>FEBS Lett</i> . 1991 Aug 5;287(1-2):193-6.
CDA-AMC 2024	Reimbursement Recommendation. Eplontersen (Wainua). 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-Wainua_FINAL.pdf dostęp [27.10.2025 r.].
CDA-AMC 2025	Reimbursement Review. Eplontersen (Wainua): Therapeutic area: Polyneuropathy in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0826-Wainua_Combined_Review.pdf [dostęp 27.10.2025 r.].
ChPL Amvuttra	Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Amvuttra. 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. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
Coelho 2023	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. <i>JAMA</i> . 2023 Oct 17;330(15):1448-1458.
Delgado 2025	Delgado D, Dabbous F, Shivappa N, Mazhar F, Wittbrodt E, Shridharmurthy D, Järbrink K. Epidemiology of transthyretin (ATTR) amyloidosis: a systematic literature review. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2025 Jan 16;20(1):29.
Dispenzieri 2022	Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, Rapezzi C, Planté-Bordeneuve V, Gonzalez-Moreno J, Maurer MS, Grogan M, Chapman D, Amass L; THAOS investigators. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2022 Jun 18;17(1):236.
Folkvaljon 2025	Folkvaljon F, Gertz M, Gillmore JD, Khella S, Masri A, Maurer MS, Cruz MW, Wixner J, Chen J, Reicher B, Kwoh J, Yarlus A, Berk JL. Estimating Meaningful Differences in Measures of Neuropathic Impairment, Health-Related Quality of Life, and Nutritional Status in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. <i>Muscle Nerve</i> . 2025 Jan;71(1):96-107.
Guo 2020	Guo X, Liu Z, Zheng Y, Li Y, Li L, Liu H, Chen Z, Wu L. Review on the Structures and Activities of Transthyretin Amyloidogenesis Inhibitors. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2020 Mar 10;14:1057-1081.
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.cochrane.org/handbook .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.

Karam 2023	Karam C, Gillmore J, Chen G, Jenkins NC, Hale MJ, Chen J, Viney N, Schneider E. Simulated Treatment Comparison and Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Eplontersen and Vutrisiran for the Treatment of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/co183karam-et-alstc-and-maic-of-eplontersen-and-vutrisiran-for-attr-vpn130451-pdf.pdf?sfvrsn=f1d9c2cf_0 [dostęp 27.10.2025 r.].
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. <i>Muscle Nerve</i> . 2024 Mar;69(3):273-287.
Lipowska 2020	Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, Gilbertson J, Hawkins PN, Lasek-Bal A, Szewczuk J, Grzybowski J, Gawor M, Stępień-Wojno M, Franaszczyk M, Brydak-Godowska J, Śmierciak R, Ptasńska-Perkowska A, Chandoga J, Petrovic R, Kostera-Pruszczyk A. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland - genetic and clinical presentation. <i>Neurol Neurochir Pol</i> . 2020;54(6):552-560.
Magalhães 2021	Magalhães J, Eira J, Liz M. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology. <i>Cellular and Molecular Life Sciences</i> . 2021;78.
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.].
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.].
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.
Planté-Bordeneuve 2011	Planté-Bordeneuve, V; Said, G. Familial amyloid polyneuropathy. <i>The Lancet Neurology</i> . 2011;10(12):1086-1097.
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.
Schmidt 2018	Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. <i>Muscle Nerve</i> . 2018 May;57(5):829-837.
van Nes 2011	van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, Faber CG, Merkies IS. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. <i>Neurology</i> . 2011 Jan 25;76(4):337-45.
Waddington-Cruz 2021a	Waddington-Cruz M, Ando Y, Amass L, Kiszko J, Chapman D, Sekijima Y; THAOS investigators. Feasibility of assessing progression of transthyretin amyloid polyneuropathy using nerve conduction studies: Findings from the

	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). J Peripher Nerv Syst. 2021 Jun;26(2):160-166.
Waddington-Cruz 2021b	Waddington-Cruz M, Wixner J, Amass L, Kiszko J, Chapman D, Ando Y; THAOS investigators. Characteristics of Patients with Late- vs. Early-Onset Val30Met Transthyretin Amyloidosis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Neurol Ther. 2021 Dec;10(2):753-766.
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.