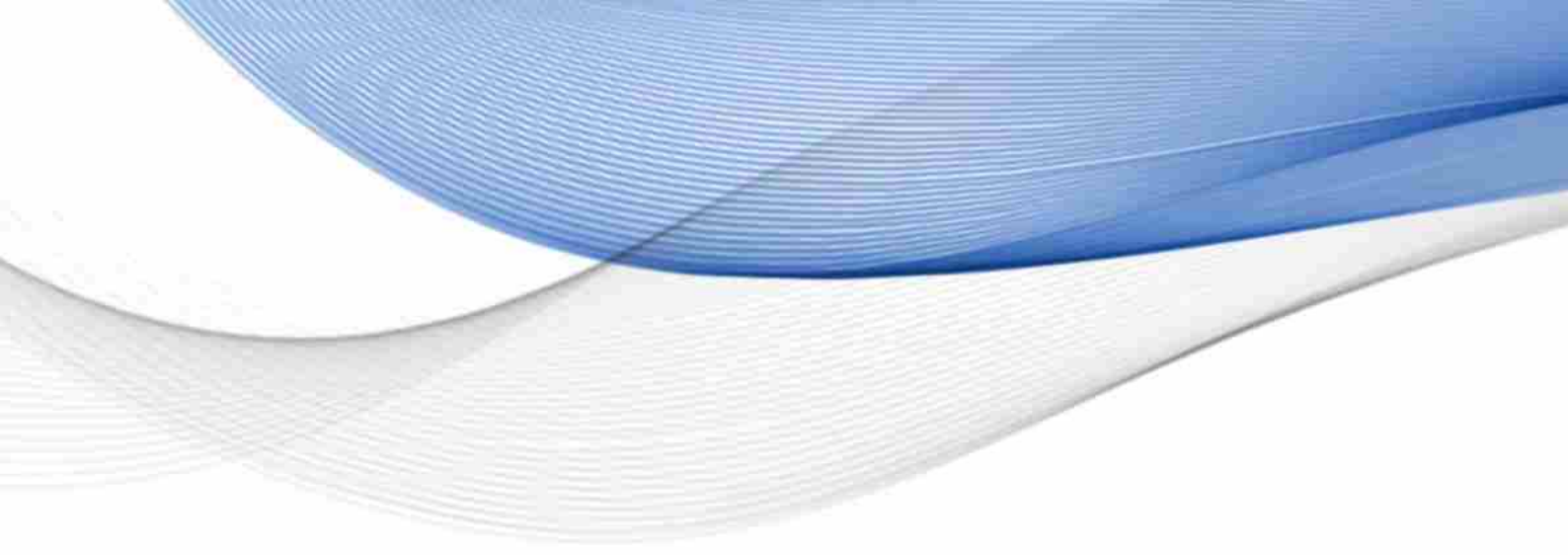




Eplontersen (Wainzua[®]) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

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

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Klasyfikacja	10
2.3 Etiologia i patogenezę	10
2.4 Rozpoznawanie	12
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.5.1 Obraz kliniczny i przebieg choroby.....	14
2.5.2 Klasyfikacja stopnia zaawansowania ATTRv-PN	16
2.5.3 Powikłania	17
2.5.4 Rokowanie	18
2.6 Epidemiologia	19
2.7 Obciążenie chorobą	35
2.7.1 Obciążenie związane z leczeniem.....	35
2.7.2 Obniżenie jakości życia pacjentów i opiekunów	36
2.7.3 Koszty	42
2.8 Niezaspokojona potrzeba medyczna	47
2.9 Aktualne postępowanie medyczne	47
2.9.1 Leczenie pacjentów objawowych	47
2.9.2 Monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji.....	52
2.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	53
2.11 Wybór populacji docelowej	84
3 Interwencja	85
3.1 Charakterystyka interwencji	85
3.1.1 Status rejestracyjny w Polsce i w innych krajach.....	86
3.1.2 Przeciwwskazania.....	87
3.1.3 Przedawkowanie	87
3.1.4 Działania niepożądane.....	87
3.2 Status refundacyjny w Polsce	87
3.2.1 Warunki refundacji dla eplontersenu.....	87
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	88
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	90
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	91
4 Komparatory	94
4.1 Refundowane technologie medyczne	94

4.2	Uzasadnienie wyboru komparatora	94
4.3	Charakterystyka komparatorów - wutrisyran	95
4.3.1	Status rejestracyjny.....	97
4.3.2	Przeciwwskazania.....	97
4.3.3	Przedawkowanie	97
4.3.4	Działania niepożądane.....	98
5	Efekty zdrowotne.....	99
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	101
6	Podsumowanie	102
7	Aneks	103
7.1	Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka	103
7.2	Propozycja zmian w treści programu lekowego	106
Spis rysunków		111
Spis tabel.....		112
Bibliografia		114

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASO	oligonukleotyd antysensowny (ang. <i>antisense oligonucleotide</i>)
ATTR	amyloidoz transtyretynowa (ang. <i>transthyretin amyloidosis</i>)
ATTRh	dziedziczna amyloidoz transtyretynowa (ang. <i>hereditary transthyretin amyloidosis</i> ; <i>mutant transthyretin amyloidosis</i> ; <i>variant transthyretin amyloidosis</i>)
ATTRm	
ATTRv	
ATTR-PN	amyloidoz transtyretynowa z polineuropatią (ang. <i>transthyretin amyloid polyneuropathy</i>)
ATTRwt	amyloidoz transtyretynowa typu dzikiego (ang. <i>wild-type transthyretin amyloidosis</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CUN	centralny układ nerwowy
EE	populacja podlegająca ocenie skuteczności (ang. <i>efficacy-evaluable</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. <i>modified body mass index</i>)
mPND	zmodyfikowana skala niepełnosprawności w polineuropatii (ang. <i>modified polyneuropathy disability</i>)
MZ	Minister Zdrowia/Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIS+7	skala oceny nasilenia neuropatii (ang. <i>Neuropathy Impairment Score plus 7</i>)
NIS-LL	skala oceny nasilenia neuropatii w kończynach dolnych (ang. <i>Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs</i>)
Norfolk QOL-DN	kwestionariusz oceny jakości życia Norfolk w neuropatii cukrzycowej (ang. <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>)
NYHA	skala oceny niewydolności serca według <i>New York Heart Association</i>
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLN	polski złoty
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNAi	interferencja kwasu rybonukleinowego (ang. <i>ribonucleic acid interference</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

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

Streszczenie

Amyloidozą (skrobiawica) to heterogenna grupa chorób, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania złogów amorficznego białka o budowie włókienkowej, tzw. amyloidu. Złogi amyloidowe odkładając się w narządach, powodują ich uszkodzenie oraz upośledzenie funkcji. Wyróżnić można amyloidozę uogólnioną (systemową) oraz amyloidozę miejscową (zlokalizowaną). Typ amyloidozy określa się na podstawie białka amyloidowego, którego odkładanie prowadzi do powstawania zespołu objawów - w przypadku amyloidozy transtyretynowej (ATTR) białkiem tym jest transtyretyna (TTR) (Szczeklik 2024, Czyżewska 2020).

Wyróżnia się dwa typy ATTR:

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

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

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

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

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

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

ATTRv-PN jest chorobą rzadką. Przypadki ATTR-PN odnotowano w 36 krajach na całym świecie, jednak główne ogniska endemiczne znajdują się w Portugalii, Szwecji i wybranych regionach Japonii. 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 (Delgado 2025, Schmidt 2018). Według danych NFZ

w latach 2014-2023 liczebność dorosłych pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie amyloidozy dziedzicznej lub rodzinnej, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) stopniowo wzrastała (AWA Amvuttra 2024) - obecnie może to być ok. 30-40 pacjentów, przy czym po uwzględnieniu kryteriów włączenia do programu (m.in. polineuropatia w stadium I lub II według klasyfikacji Coutinho, niewydolność serca w stadium I lub II według NYHA, brak innych postaci amyloidoz, odpowiednia wydolność narządowa, brak istotnych chorób współistniejących, brak przeciwwskazań) liczebność populacji docelowej będzie niższa.

Dziedziczna amyloidozy transtyretynowa jest chorobą zagrażającą życiu, która wiąże się z postępującą niepełnosprawnością, a tym samym ze znacznym pogorszeniem jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL). Obserwowany jest spadek jakości życia w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej zarówno u pacjentów, jak i opiekunów (Lovley 2021, Stewart 2018), a choroba ma wpływ na funkcjonowanie całej rodziny pacjenta. Leczenie ATTRv-PN powoduje znaczne obciążenie ekonomiczne wynikające zarówno z kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich, a także utraty produktywności pacjentów i ich opiekunów (Galan 2021, Hazenberd 2020, Stewart 2018).

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

- przeszczepienie wątroby,
- stosowanie stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunizal),
- stosowanie leków wyciszających gen *TTR* (wutrisyran, patisyran, inotersen, eplontersen).

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

Analizowaną interwencją jest eplontersen (Wainzua®) w dawce 45 mg we wstrzyknięciu podskórnym co miesiąc. Wnioskowane warunki refundacji obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B i kwalifikację leku do istniejącego programu lekowego B.170. Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1), w ramach którego refundowany jest obecnie wutrisyran. Proponowane kryteria włączenia do programu są takie same, jak w przypadku wutrisyranu. Refundacja leczenia eplontersenem w analizowanym wskazaniu rekomendowana jest m.in. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC, AWTCC), Francji (HAS), Holandii (NHCI), Niemczech (G-BA), Szwecji (TLV) i Kanadzie (CDA-AMC).

W Polsce spośród leków modyfikujących przebieg choroby i zalecanych w wytycznych klinicznych refundowany jest jedynie wutrisyran (Amvuttra®), w związku z czym jako jedyny stanowi odpowiedni komparator dla eplontersenu w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym 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 w porównaniu do wutrisyranu. Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji i komparatora, w których oceniono predefiniowane na podstawie wytycznych, istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w analizowanej jednostce chorobowej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *Population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

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 ogólnej niepełnosprawności według skali R-ODS (ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>); • 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 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.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Amyloidozą (skrobiawicą) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknikowej, zwanych amyloidem (Szczeklik 2024). Złogi amyloidowe odkładając się w narządach, powodują ich uszkodzenie oraz upośledzenie funkcji. Zaburzenie budowy przestrzennej skutkuje pozbawieniem odkładanego białka jego funkcji i zapewnia odporność na działanie enzymów proteolitycznych.

Typ amyloidozy określa się na podstawie białka amyloidowego, którego odkładanie prowadzi do powstawania zespołu objawów. Zgodnie z przyjętymi zasadami nazwa każdego amyloidu jest zbudowana z dwóch członów – początkowej litery „A” (od *amyloid*) oraz przyrostka pochodzącego od nazwy białka prekursorowego lub macierzystego (Puła 2018). W aneksie 7.1 zaprezentowano informacje dotyczące włóknikowych białek amyloidowych oraz ich prekursorów.

Wnioskowana populacja obejmuje dziedziczną amyloidozę transtyretynową przebiegającą z polineuropatią (ang. *transthyretin amyloid polyneuropathy*, ATTR-PN), w związku z tym dalsza część opracowania skupiona będzie przede wszystkim na tym typie amyloidozy.

2.2 Klasyfikacja

Wyróżnić można amyloidozy uogólnione (systemowe), w których złogi amyloidu odkładają się w wielu narządach, ścianach naczyń i tkance łącznej oraz amyloidozy miejscowe (zlokalizowane) - ograniczone tylko do jednego narządu. Ponadto, klasyfikacja obejmuje podział na amyloidozy dziedziczne, będące następstwem mutacji określonego genu prekursorowego białka oraz amyloidozy nabyte (Szczeklik 2024, Czyżewska 2020).

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, amyloidozą dziedziczną lub rodzinną, postać neuropatyczną kodowana jest jako E85.1.

2.3 Etiologia i patogeneza

W organizmie ludzkim białka pierwotnie tworzą strukturę pierwszorzędową, czyli prosty łańcuch aminokwasowy, który następnie ulega pofałdowaniu. Proces ten prowadzi do utworzenia struktur trójwymiarowych oraz uzyskania określonej konformacji. W procesie powstawania amyloidu dochodzi do nieprawidłowego fałdowania natywnych struktur białek prekursorowych, które w następstwie wykazują tendencję do agregacji. Konsekwencją tego jest powstawanie tzw. protofilamentów, czyli długich β -harmonijek, w których nici β układają się prostopadle do osi tworzącego amyloid włókienka białkowego. Pojedynczy protofilament utworzony jest z co najmniej dwóch połączonych β -harmonijek, z kolei włókno amyloidu tworzy kilka protofilamentów, skręcających się wokół siebie. Długości włókien amyloidowych są zróżnicowane, a ich średnice mieszczą się w granicach od 7 do 12 nm. Cechą charakterystyczną włókien amyloidowych jest to, że są strukturami nierozgałęzionymi, nierozpuszczalnymi w roztworach fizjologicznych oraz stosunkowo odpornymi na proteolizę (Czyżewska 2020, Gillmore 2006).

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

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

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

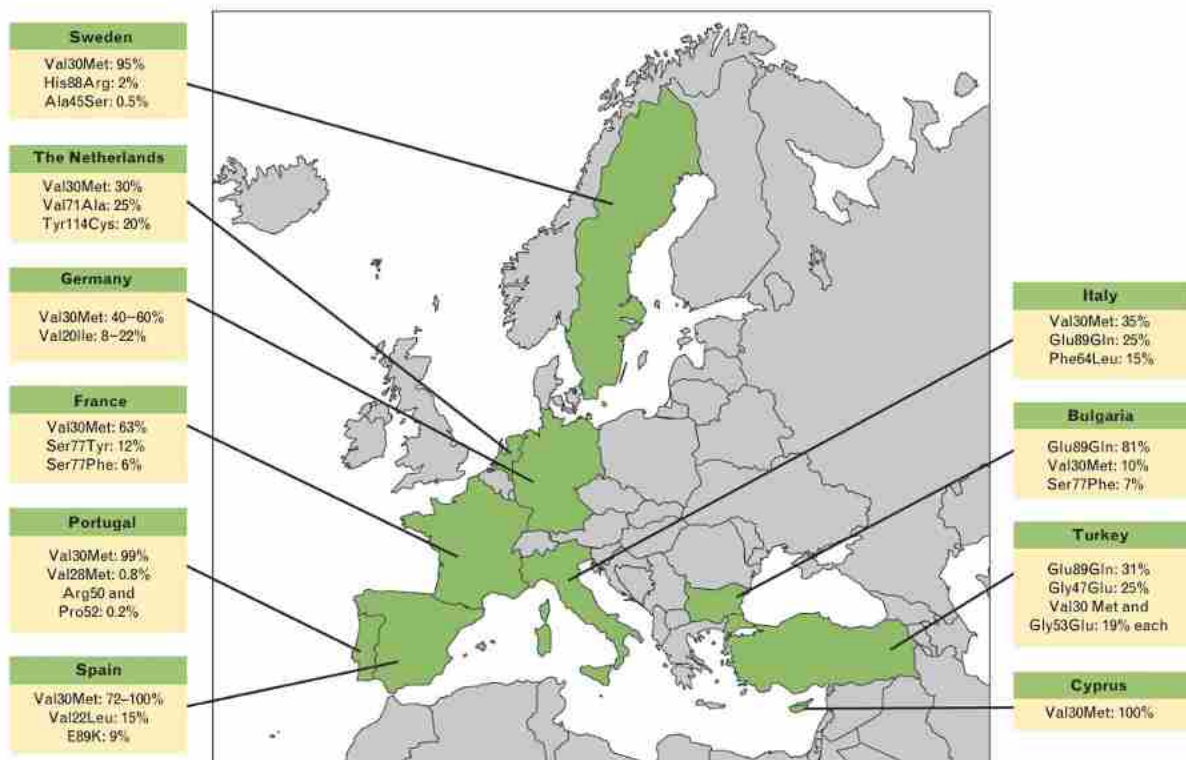
Wyróżnia się dwa typy ATTR:

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

Postać dziedziczna ATTR jest spowodowana dziedziczną autosomalnie dominującą mutacją w genie *TTR*. W wyniku mutacji dochodzi do destabilizacji i rozpadu tetrameru białkowego. Uwolnione w wyniku rozpadu monomery łączą się w nieprawidłowy sposób, tworząc włókna amyloidowe, które odkładają się w tkankach. Do tej pory zidentyfikowano ponad 100 wariantów mutacji genu *TTR*, do których zaliczyć można: Val30Met, Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala oraz Ile68Leu (Müller 2020, Maurer 2019). Z kolei w przypadku ATTR typu dzikiego białkiem prekursorowym dla amyloidu jest niezmutowana transtyretyna, która wraz z upływem czasu wykazuje większą tendencję do rozpadu na monomery, co prowadzi do powstawania włókien amyloidowych i w konsekwencji tworzenia złogów białkowych (Müller 2020).

Najczęściej występujące genotypy ATTRv-PN w krajach europejskich przedstawiono na rysunku poniżej (Parman 2016).

Rys. 1. Najczęściej występujące genotypy ATTRv-PN w krajach europejskich (Szwecja, Holandia, Niemcy, Francja, Portugalia, Hiszpania, Włochy, Turcja, Cypr) (Parman 2016).



2.4 Rozpoznawanie

Rozpoznanie amyloidozy składa się z kilku etapów takich jak:

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

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

Pomocnicze badania laboratoryjne

Wśród pomocniczych badań laboratoryjnych przeprowadzanych podczas rozpoznania amyloidozy wymienić można:

- badanie moczu,
- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy,
- oznaczenie aktywności enzymów cholestatycznych w surowicy,
- oznaczenie występowania wolnych łańcuchów lekkich w surowicy lub w moczu,
- oznaczenie stężenia markerów sercowych (troponiny, NT-proBNP),
- oznaczenie markerów stanu zapalnego (OB, CRP i SAA w surowicy) (Szczeklik 2024).

Potwierdzenie obecności amyloidu

Niezależnie od typu amyloidozy, podstawą diagnostyki tej choroby jest wykrycie włókien amyloidowych w badaniu histopatologicznym. U większości pacjentów w tym celu przeprowadza się biopsję aspiracyjną podskórnej tkanki tłuszczowej powłok brzusznych lub biopsję gruczołów ślinowych wargi dolnej albo gruczołów błony śluzowej przewodu pokarmowego. Takie postępowanie pozwala na minimalizację ryzyka powikłań towarzyszących biopsji narządowej, w szczególności powikłań krwotocznych. Jeśli jednak podejrzewa się amyloidozę pomimo ujemnego wyniku biopsji tkanek łatwo dostępnych, konieczne jest przeprowadzenie biopsji narządu, w którym prawdopodobnie zgromadzone są złogi, np. nerki, wątroby lub serca (Szczeklik 2024, Wechalekar 2016).

Standardową procedurą, służącą do oceny pozyskanych wycinków, jest barwienie tkanki czerwienią Kongo. Włókna amyloidowe, które związały barwnik, w mikroskopie świetlnym widoczne są jako pomarańczowoczerwone złogi zewnątrzkomórkowe, w mikroskopie spolaryzowanym jako jasnozielone dwójłomne depozyty. Wykrycie amyloidu możliwe jest także za pomocą mikroskopii elektronowej – złogi widoczne są jako nierozgałęzione, linearne, chaotycznie ułożone włókna o średnicy ok. 7 - 12 nm i długości ok. 30 - 10000 nm (Szczeklik 2024, Czyżewska 2020).

Określenie typu amyloidozy

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

Złotym standardem w określaniu typu włókien amyloidowych jest spektroskopia mas. Pozyskiwanie pojedynczych komórek z utrwalonego wycinka zabarwionego czerwienią Kongo, możliwe jest dzięki zastosowaniu mikrodysekcji laserowej. Następnie próbki są poddawane trawieniu trypsyną, a w kolejnym etapie przeprowadzana jest tandemowa spektrometria mas. Algorytm dopasowuje uzyskane masy peptydów do referencyjnej bazy danych sekwencji białkowych (Wechalekar 2016).

Diagnostyka genetyczna

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

Tab. 2. Testy genetyczne wykorzystywane w diagnostyce ATTRh (OJRD 2013).

Metoda	Czułość	Specyficzność	Wydajność	Cel testu
PCR-RFLP	wysoka	wysoka	średnia	Wykrywanie podejrzewanych mutacji w genie <i>TTR</i>
PCR w czasie rzeczywistym	wysoka	wysoka	wysoka	Wykrywanie podejrzewanych

Metoda	Czułość	Specyficzność	Wydajność	Cel testu
				mutacji w genie <i>TTR</i>
PCR-SSCP	średnia	średnia	średnia do wysokiej	Badanie przesiewowe w kierunku nieznanych mutacji w genie <i>TTR</i>
Sekwencjonowanie	wysoka	wysoka	niska	Wykrywanie nieznanych mutacji w genie <i>TTR</i>

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

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

Badania obrazowe wykorzystywane w rozpoznaniu i diagnostyce różnicowej amyloidozy

Do badań obrazowych wykorzystywanych w diagnostyce amyloidozy należą między innymi:

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

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

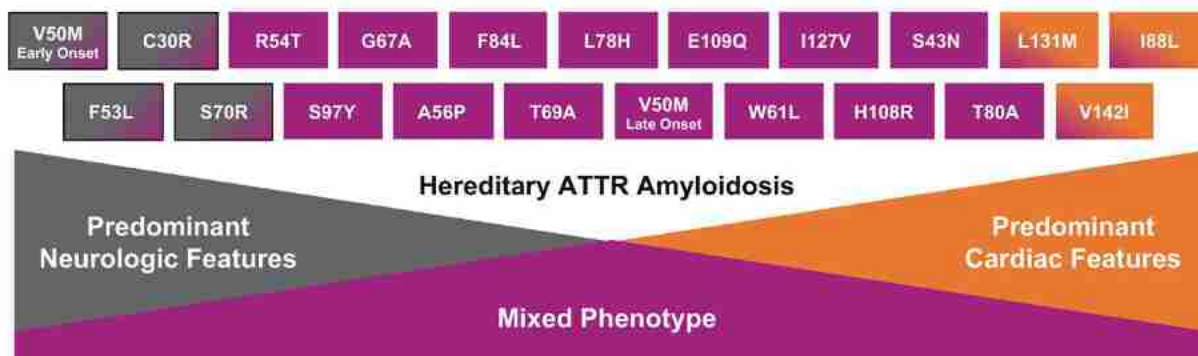
2.5.1 Obraz kliniczny i przebieg choroby

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

- osłabienie,
- chroniczne zmęczenie,
- nudności,
- utratę masy ciała (Czyżewska 2020).

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

Rys. 2. Korelacja genotyp-fenotyp w ATTRh (Maurer 2019).



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

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

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

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

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

ATTRh Val30Met o późnym początku dotyka pacjentów po 50. roku życia. Postać ta diagnozowana jest głównie na obszarach nieendemicznych i charakteryzuje się niskim współczynnikiem penetracji mutacji genu, często ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku ATTR oraz dominacją mężczyzn w populacji chorych. W przeciwieństwie do wczesnej postaci

ATTRh Val30Met, postać późna związana jest przede wszystkim z występowaniem polineuropatii czuciowo-ruchowej dużych włókien już w początkowym etapie choroby. Charakterystyczne dla postaci późnej jest także występowanie obustronnego zespołu cieśni nadgarstka. W postaci tej dysfunkcje autonomiczne pojawiają się w późniejszym okresie choroby i przebiegają stosunkowo łagodnie. Późna postać ATTRh Val30Met cechuje się szybszą progresją niż postać wczesna. W miarę rozwoju choroby u pacjentów może dojść do niewydolności serca wynikającej z obecności złogów amyloidu (Namiranian 2022, Sekijima 2015).

Tab. 3. Porównanie obrazu klinicznego wczesnej i późnej postaci ATTRh Val30Met (Namiranian 2022).

Typ ATTRh	Neuropatia małych włókien	Dysfunkcje autonomiczne	Neuropatia dużych włókien	Zespół cieśni nadgarstka
Wczesna postać Val30Met	+++ Wczesne wystąpienie objawów	+++ Wczesne wystąpienie objawów	++ Późne wystąpienie objawów	
Późna postać Val30Met	+	++ Późne wystąpienie objawów	++ Wczesne wystąpienie objawów (początkowo z przewagą objawów w kończynach górnych)	+++

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

2.5.2 Klasyfikacja stopnia zaawansowania ATTRv-PN

W celu oceny stopnia zaawansowania polineuropatii w przebiegu ATTRh stosuje się jedną z dwóch klasyfikacji – Coutinho z roku 1980 lub Yamamoto z roku 2007 (Tab. 4). Oba systemy oceny przygotowane są w oparciu o postępujące w przebiegu choroby problemy z poruszaniem się.

Tab. 4. Stopień zaawansowania polineuropatii w ATTRv (Adams 2021).

Coutinho		Czas trwania stadium [lata]		Yamamoto	
		Wczesna postać ATTR Val30Met	Późna postać ATTR Val30Met, inne warianty mutacji		
Stadium 0	Brak objawów.	—	—	PND 0	Brak objawów.
Stadium I	Choroba jest ograniczona do kończyn dolnych.	5,6 ± 2,8	2-4	PND I	Występują zaburzenia czucia w kończynach.

Coutinho		Czas trwania stadium [lata]		Yamamoto	
		Wczesna postać ATTR Val30Met	Późna postać ATTR Val30Met, inne warianty mutacji		
	Chory nie potrzebuje pomocy przy poruszaniu się. Lekkie osłabienie prostowników dużych palców.				Chory zachowuje pełną zdolność poruszania się.
				PND II	U chorego występują problemy z chodzeniem, jednak bez konieczności korzystania z laski inwalidzkiej.
Stadium II	Objawy ruchowe w kończynach dolnych postępują. Pojawia się osłabienie i zanik mięśni. Następuje umiarkowana progresja rozwoju niepełnosprawności. Chory potrzebuje pomocy przy poruszaniu się.	4,8 ± 3,6	2-3	PND IIIa	Podczas chodzenia chory musi korzystać z jednej laski lub kuli inwalidzkiej.
				PND IIIb	Podczas chodzenia chory musi korzystać z dwóch lasek lub kul inwalidzkich.
Stadium III	Występuje silne osłabienie i arefleksja. Chory jest zmuszony do leżenia w łóżku lub korzystania z wózka inwalidzkiego.	2,3 ± 3,1	1-2	PND IV	Chory jest zmuszony do leżenia w łóżku lub korzystania z wózka inwalidzkiego.

PND – zmodyfikowana skala niepełnosprawności w polineuropatii

2.5.3 Powikłania

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

Tab. 5. Powikłania ATTR-PN (Namiranian 2022, ABN 2023).

Układ lub narząd	Powikłania amyloidozy
Obwodowy i autonomiczny układ nerwowy	- ciężkie upośledzenie ruchowe, czuciowe - zaburzenia autonomiczne - kacheksja - zaburzenia równowagi - zaburzenia chodu lub utrata zdolności samodzielnego poruszania się - owrzodzenie kończyn
Ośrodkowy układ nerwowy	- udar mózgu - krwotok śródmózgowy - drgawki - demencja - ataksja - epizody przemijających ataków niedokrwiennych - utrata wzroku - niedowład połowiczny
Serce	- kardiomiopatia restrykcyjna - niewydolność serca, także niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową - zaburzenia przewodzenia - częstoskurcz przedsionkowy, - pogrubienie zastawek - zwiększona echogeniczność mięśnia sercowego
Gąłka oczna	- suchość oczu - zmętnienie ciała szklistego - jaskra - angiopatia amyloidowa
Nerki	- zespół nerczycowy - zespół nefrytyczny - niewydolność nerek

2.5.4 Rokowanie

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

Zgodnie z Amvuttra TLI 2023 mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), przy czym u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku).

2.6 Epidemiologia

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. 6. 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 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 (2.5.2) (Dispenzieri 2022).

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

Tab. 7. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy (Dispenzieri 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 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. 8. 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)

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

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)
Przeważająco kardiologiczny	26 (34,7)	9 (81,8)	0	0	0	1 (100,0)	16 (26,7)
Przeważająco neurologiczny	23 (30,7)	0	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	22 (36,7)
Mieszany	23 (30,7)	2 (18,2)	1 (33,3)	0	1 (50,0)	0	20 (33,3)
Brak	3 (4,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)	0	0	2 (3,3)

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

Mutacje kardiologiczne obejmują Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala i Ile68Leu.

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

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 występowania 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 dziedzicznej lub rodzinnej, 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 dziedzicznej lub rodzinnej, 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. 9. 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).

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. 10. 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).

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 Wyndaqel 2018 liczba pacjentów z ATTRv-PN w Polsce w 2018 r. wynosiła ok. 20 pacjentów i spodziewano się ok. 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.

Portugalia

W badaniu obserwacyjnym Inês 2018 wykazano, że w latach 2010-2016 średnia zapadalność na ATTR-PN w Portugalii wynosiła 0,87/100 000 (95% CI: 0,68-1,10), co odpowiadało 71 nowym przypadkom rocznie. Średni wiek w momencie początku choroby w przypadku nowo zdiagnozowanych chorych wynosił $42,8 \pm 15,0$ lat. W latach 2010-2016 średnio 56,0% nowych przypadków stanowili mężczyźni (Inês 2018). Dane dotyczące zapadalności przedstawiono w Tab. 11.

W przytoczonym badaniu oszacowano także surową chorobowość w Portugalii w roku 2016. Wynosiła ona 22,93/100 000 dorosłych mieszkańców (95% CI 21,90-23,99), co odpowiada 1 865 przypadków (45,8% mężczyzn; średni wiek: $52,3 \pm 15,4$ lat) (Inês 2018). Informacje dotyczące chorobowości zostały zebrane w Tab. 12.

Tab. 11. Zapadalność na ATTR-PN w Portugalii w latach 2010-2016 (Inês 2018).

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

* Średnia z lat 2010-2016.

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

Tab. 12. Oszacowana chorobowość na ATTR-PN w Portugalii w 2016 roku (Inês 2018).

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

* Stosunek płci - chorobowość mężczyzn/chorobowość kobiet

Szwecja

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

Japonia

W badaniu Kato-Motozaki 2008 przeanalizowano przypadki polineuropatii w przebiegu amyloidozy zdiagnozowane w Japonii w latach 2003-2005. Chorobowość oszacowano na 0,87-1,1/1 000 000 osób, przy czym trzy największe ogniska zachorowań znajdowały się w prefekturach Nagano, Kumamoto oraz Ishikawa (Tab. 13).

W prefekturze Ishikawa zidentyfikowano 27 pacjentów cierpiących na polineuropatię, przy czym u wszystkich chorych była ona związana z amyloidozą transtyretynową. W 10 spośród 11 rodzin ATTR-PN była spowodowana mutacją Val30Met. W Tab. 14 przedstawiono porównanie danych demograficznych i parametrów klinicznych pacjentów z ATTR-PN Val30Met w poszczególnych regionach (Kato-Motozaki 2008).

Tab. 13. Chorobowość na 1 000 000 osób* w prefekturach Japonii o największej liczbie zachorowań na ATTR-PN (Kato-Motozaki 2008).

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

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

Tab. 14. Porównanie danych demograficznych i parametrów klinicznych pacjentów z ATTR-PN Val30Met (Kato-Motozaki 2008).

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

Włochy

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

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

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

Szczegółowe informacje dotyczące demografii i charakterystyki klinicznej osób uwzględnionych w badaniu Russo 2020 znajdują się w Tab. 15.

Tab. 15. Demografia i parametry kliniczne na podstawie Russo 2020.

	Ogół	I68L	F64L	V30M	E89Q	V122I	Y78F	T49A
Pacjenci objawowi								
N	260	47	58	60	33	13	13	10
%	100	18,1	22,3	23,1	12,7	5,0	5,0	3,5
Stosunek mężczyzn do kobiet	2,3/1	2,6/1	3,8/1	3/1	1,3/1	3,3/1	12/1	0,8/1
Średni wiek (lata)	67,1	72,4	70,2	66,2	58,5	73,7	72,6	49,4
Zakres wieku (lata)	30-87	56-82	44-86	44-87	43-79	64-87	61-87	30-64
Średni wiek w momencie początku choroby	60,3	67,9	63,7	58,9	50,5	67,5	64,1	43,9
Zakres wieku w momencie początku choroby	29-82	47-79	42-80	31-81	37-70	56-82	55-81	30-55
Liczba pacjentów z późnym początkiem choroby (≥50 lat)	216	45	56	48	18	13	13	2
%	83,1	95,7	96,6	80	54,5	100	100	20,0
Czas trwania choroby (lata) [średnia ± SD]	6,8 ± 4,7	4,5 ± 2,4	6,5 ± 4,4	7,2 ± 5,2	8,0 ± 4,4	6,2 ± 4,2	8,5 ± 5,0	5,5 ± 3,4
Fenotyp na początku choroby	P	K	P	P	P	K	P	DYS
Najczęstsze objawy na początku choroby		Duszność	Parestezje kończyn dolnych	Parestezje kończyn dolnych	Zespół cieśni nadgarstka	Duszność	Parestezje kończyn dolnych	Utrata masy ciała
Fenotyp w dniu przeprowadzenia analizy (1 stycznia 2019 r.)		P+ K+++ Dys+	P+++ K+ Dys+	P+++ K+ Dys+	P++ K++ Dys++	P++ K+++ Dys+	P+++ K+ Dys+	P++ K++ Dys+++

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

P – polineuropatia czuciowo-ruchowa

K – kardiomiopatia

DYS – dysautonomia

+ – postać łagodna (nieistotna klinicznie)

++ – postać umiarkowana (istotna klinicznie)

+++ – postać ciężka (dominująca klinicznie)

Podsumowanie

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

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

2.7 Obciążenie chorobą

2.7.1 Obciążenie związane z leczeniem

ATTRv-PN wpływa na kilka różnych narządów i układów w organizmie, w związku z czym konieczna jest opieka wielodyscyplinarna, co może prowadzić do konieczności stosowania wielu terapii jednocześnie (Bolte 2020).

Istniejące farmakologiczne metody leczenia ATTRv-PN wiążą się z dużym obciążeniem związanym z podawaniem leków, a schematy dawkowania są często niewygodne dla pacjentów i/lub mają ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa. Obciążenie związane z obecnymi metodami leczenia ATTRv-PN podsumowano w tabeli poniżej (Coelho 2021).

Tab. 16. Obciążenie związane z dostępnymi metodami leczenia ATTRv-PN.

Typ	Leczenie	Podanie	Obciążenie związane z leczeniem i odpowiedź na leczenie
Środek wyciszający geny	Patisyran (siRNA)	Infuzja dożylna co trzy tygodnie ^a	- Wymaga wcześniejszego podania leku co najmniej 60 minut przed infuzją i może powodować reakcje związane z infuzją. - Wymaga dotarcia przez pacjenta do szpitala lub wizyty pielęgniarki w domu pacjenta.
	Wutrisyran (siRNA)	Podanie podskórne co trzy miesiące	Może powodować reakcje w miejscu podania.
	Eplontersen (ASO)	Podanie podskórne co miesiąc	Może powodować reakcje w miejscu podania.
	Inotersen (ASO)	Wymaga cotygodniowego ^a podskórnego podawania;	Może wymagać monitorowania działań niepożądanych, w tym pobierania krwi co dwa tygodnie.

Typ	Leczenie	Podanie	Obciążenie związane z leczeniem i odpowiedź na leczenie
			Może powodować trombocytopenię, kłębuszkowe zapalenie nerek i wpływać na czynność wątroby.
Stabilizator	Tafamidis (stabilizator TTR)	Tabletka doustna raz dziennie ^a	- Tabletki doustne mogą być niewygodne dla pacjentów, którzy już przyjmują wiele leków w tabletkach. - U niektórych pacjentów mimo leczenia obserwowano progresję choroby (Coelho 2013).
	Diflunizal (stabilizator TTR, NLPZ)		- Związane z większym obciążeniem tabletkami. - Wysoki odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

ASO - antysensowny oligonukleotyd; ATTRv-PN - dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią; NLPZ - niesteroidowy lek przeciwzapalny; TTR - transtyretyna; siRNA - krótki interferujący kwas rybonukleinowy.

^a Oznacza leczenie ATTRv-PN stosowane częściej niż eplontersen.

Na podstawie: Adams 2016, Coelho 2015, Coelho 2021, ChPL Amvuttra, ChPL Attrogy, ChPL Onpattro, ChPL Tegsedi, ChPL Vyndaqel, ChPL Wainzua, Galan 2021, Monteiro 2019, NICE 2023.

2.7.2 Obniżenie jakości życia pacjentów i opiekunów

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

W badaniu Inês 2020 dotyczącym ATTRh-PN oceniono HRQoL 621 bezobjawowych nosicieli mutacji genu *TTR* i 733 objawowych pacjentów uwzględnionych w rejestrze THAOS. Wykazano, że pacjenci z polineuropatią w przebiegu ATTRh mieli poważnie obniżoną jakość

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

Pacjenci z ATTRv-PN (szczególnie kobiety) są bardziej narażeni na stres i problemy ze zdrowiem psychicznym w porównaniu z ogółem populacji (Dodet 2015, Lopes 2017). W jednym z badań połowa pacjentów z ATTRv-PN wyraziła frustrację i rozczarowanie - pacjenci przypisywali te emocje głównie postępującym objawom, dalszej utracie sprawności, słabym wynikiem leczenia lub niemożności podjęcia pracy. W tym samym badaniu stwierdzono, że trudności z chodzeniem i stanem stanowiły największą przeszkodę w uczestnictwie pacjentów w życiu społecznym, co dodatkowo potęgowało frustrację i smutek (Lovley 2021). Rozpoznanie depresji i lęku są częstsze u pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią ATTRv-PN (Lopes 2017).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

obciążenie niż opiekunowie pacjentów z ATTR w USA (wynik *Zarit Burden Interview* $13,3 \pm 8,2$) (Stewart 2018). Obciążenie psychiczne opiekunów chorych z ATTR jest wysokie - 77,9% z nich zgłaszało poczucie straty związane z negatywnym wpływem ATTRv-PN (Magliano 2021).

ATTRv-PN jest postępującą, wyniszczającą chorobą, która ma znaczący wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne i społeczne pacjentów oraz ich rodzin i/lub opiekunów (Lovley 2021) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 3. Obciążenie fizyczne, psychiczne i społeczne w ATTRv-PN (Lovley 2021).



Wykres przedstawia obciążenie fizyczne, psychiczne i społeczne zgłaszane przez większość ($\geq 50\%$) pacjentów biorących udział w jakościowym, nieinterwencyjnym badaniu. Pacjenci zostali zrekrutowani przez *Boston Amyloidosis Centre* w 2021 r. (n=14).

ATTRv-PN - dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią.

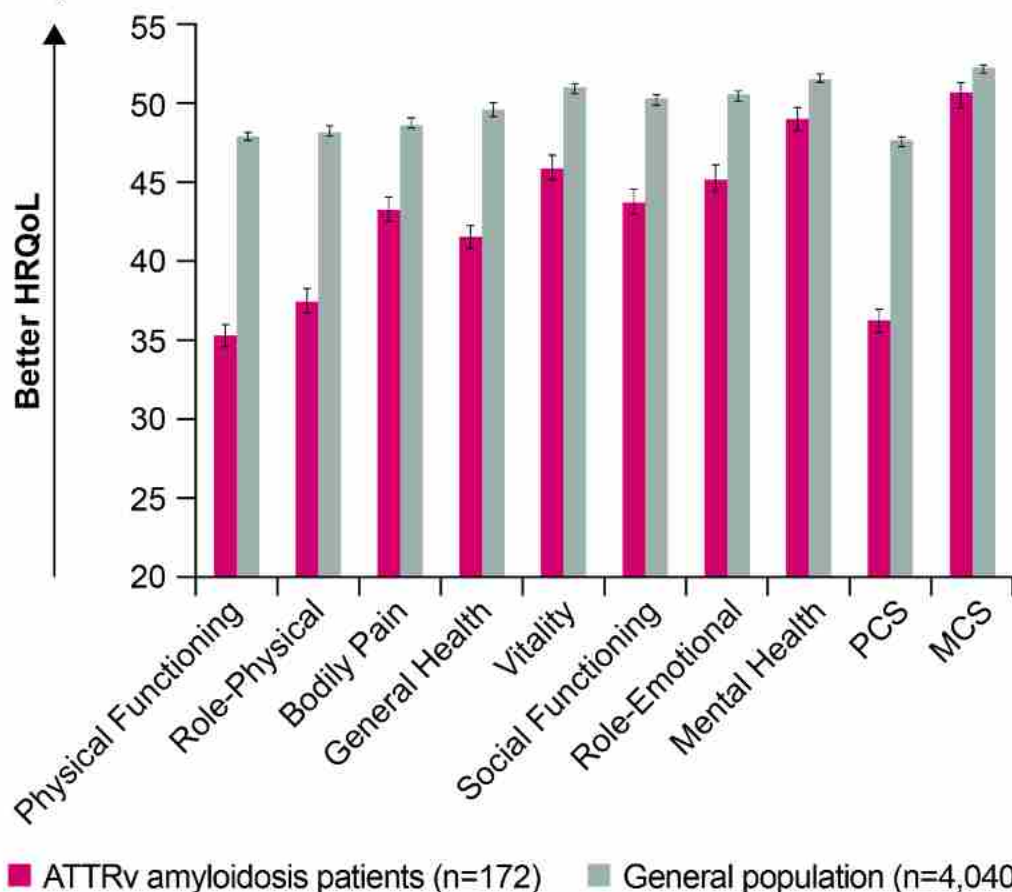
Na rysunku poniżej przedstawiono projekt mapowania doświadczeń pacjentów z ATTR przeprowadzony przez firmę AstraZeneca, który podkreślił znaczenie zmniejszenia obciążenia związanego z opieką w celu poprawy jakości życia pacjentów (dane Wnioskodawcy).

Rys. 4. Mapa doświadczeń pacjentów z ATTR (dane Wnioskodawcy).



Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia jest istotnie pogorszona w związku z bólem i neuropatią w ATTRv-PN. W badaniu przekrojowym z 2019 r. stwierdzono, że jakość życia (mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36v2) była znacznie gorsza u pacjentów z ATTRv (n=172) niż w populacji ogólnej (n=4040) lub u osób z innymi chorobami przewlekłymi, przy czym największe deficyty zaobserwowano w zakresie funkcjonowania fizycznego (Yarlas 2023) - patrz rysunki poniżej.

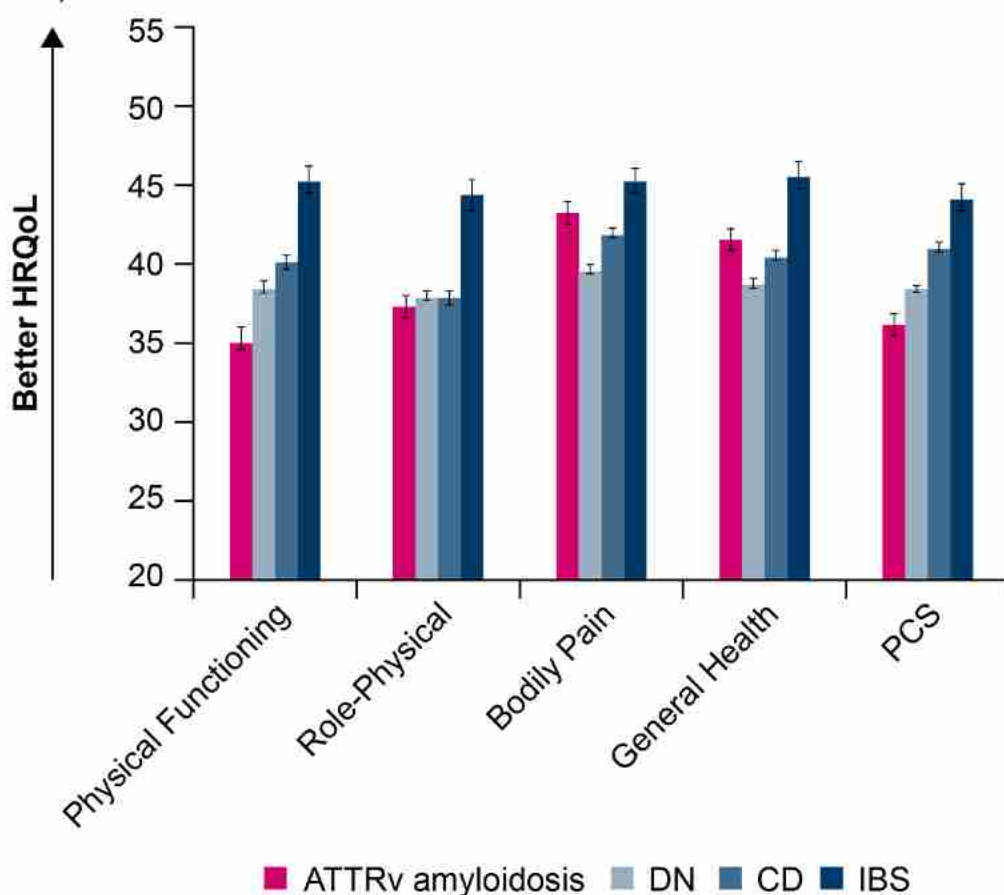
Rys. 5. Wyniki kwestionariusza SF-36v2 u pacjentów z ATTRv w porównaniu z populacją ogólną (Yarlas 2019).



ATTRv - dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; MCS - podsumowanie domeny dotyczącej zdrowia psychicznego; MID - minimalna istotna różnica; PCS - podsumowanie składowej fizycznej; SF-36v2 - kwestionariusz oceny jakości życia, wersja 2 (ang. *Short Form Health Survey, version 2*).

$p < 0,05$ dla wszystkich porównań. Wszystkie różnice przekroczyły progi MID, z wyjątkiem zdrowia psychicznego i MCS. Każdy wynik jest oceniany w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia (SF-36 2023).

Rys. 6. Wyniki SF-36v2 u pacjentów z ATTRv w porównaniu z innymi chorobami przewlekłymi (Yarlas 2019).

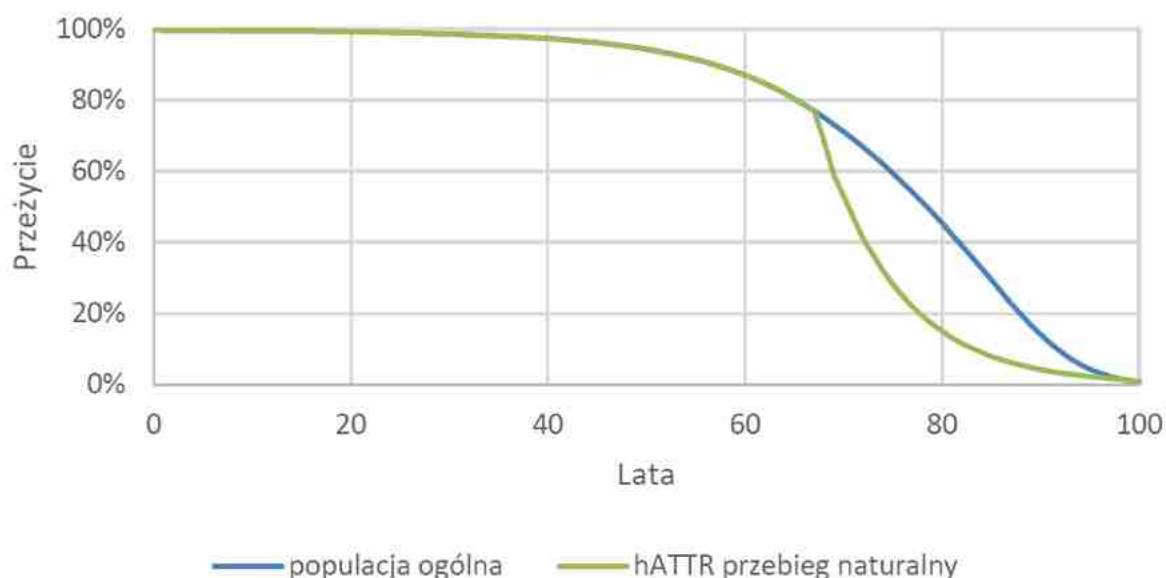


ATTRv - dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; CD - choroba Leśniowskiego-Crohna; DN - neuropatia cukrzycowa; IBS - zespół jelita drażliwego; PCS - podsumowanie domeny dotyczącej zdrowia fizycznego; SF-36v2 - kwestionariusz oceny jakości życia, wersja 2 (ang. *Short Form Health Survey, version 2*).

Każdy wynik jest oceniany w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia (SF-36 2023)

Według oszacowań AOTMiT hATTR odpowiada w Polsce za około 6 utraconych lat życia na pacjenta. Zgodnie z wynikami przeżycia pacjentów z hATTR, szacuje się, że w Polsce hATTR odpowiada za 0,4 DALY/100 tys i 0,1 YLL/100 tys. Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Inne zaburzenia neurologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 56,9 DALY/100 tys. oraz 29,2 YLL/100 tys. ludności (Amvuttra TLI 2023).

Rys. 7. Analiza YLL w populacji pacjentów z hATTR (Amvuttra TLI 2023).



2.7.3 Koszty

Wysoki poziom zużycia zasobów i kosztów leczenia, a także zmniejszona produktywność prowadzą do obciążenia ekonomicznego pacjentów, opiekunów i systemów opieki zdrowotnej (Galan 2021). Leczenie ATTRv-PN powoduje znaczne obciążenie ekonomiczne wynikające zarówno z kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich, a także utraty produktywności pacjentów z ATTRv-PN i ich opiekunów (Stewart 2018, Yarlås 2019).

2.7.3.1 Koszty bezpośrednie

Większość bezpośrednich kosztów leczenia stanowi koszt zakupu leków. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Portugalii w 2020 r. stwierdzono, że bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej stanowiły 79% całkowitych kosztów leczenia ATTRv-PN, przy czym największą część kosztów bezpośrednich stanowił koszt zakupu leków (52% całkowitego kosztu) (Inês 2020). **Konieczność podawania leków i monitorowania przez pracowników ochrony zdrowia dodatkowo zwiększa koszty bezpośrednie.** Przykładowo, inotersen i patisyran wymagają monitorowania podczas leczenia i/lub po jego zakończeniu (Galan 2021). Inotersen wymaga regularnych pobrań krwi w celu monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu. Ponieważ patisyran jest podawany dożylnie, istnieje ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, dlatego podczas infuzji konieczne jest stałe monitorowanie. Monitorowanie musi być prowadzone przez pracowników ochrony zdrowia, co zwiększa koszty leczenia patisyranem i inotersenem (ChPL Tegsedī, ChPL Onpattro). Ponadto, pacjenci wymagają opieki wielodyscyplinarnej w celu zapewnienia odpowiedniego leczenia objawów (Bolte 2020).

Koszty związane z hospitalizacją są wysokie. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych w 2018 r. (n=185) wykazano, że 18,9% osób z ATTRv jest hospitalizowanych w pierwszym kwartale po rozpoznaniu choroby, a koszty hospitalizacji były najistotniejszym

bezpośrednim kosztem dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną ATTRv (Hazenberga 2020, Reddy 2020).

Progresja choroby ATTRv-PN wiąże się ze wzrostem kosztów. Na podstawie panelu Delphi złożonego z siedmiu brytyjskich ekspertów w obszarze ATTRv, koszt zasobów związanych z PN wzrasta ze stadium PND, zwiększając obciążenie ekonomiczne zarówno dla pacjentów z postępującą chorobą, jak i ich rodzin (Hazenberga 2020).

Koszty ponoszone przez pacjentów są dla nich dużym obciążeniem. Ponieważ u 94% pacjentów z ATTRv występuje zajęcie więcej niż jednego układu narządów, pacjenci często wymagają dodatkowych leków, które nie są objęte ubezpieczeniem. [REDACTED]

[REDACTED] Abstracts 2017).

2.7.3.2 Koszty pośrednie/społeczne

Obciążenie związane z podaniem leków wiąże się z wysoką utratą produktywności pacjentów i opiekunów (Inês 2020). W hiszpańskim badaniu z 2021 r., w którym obliczono całkowite roczne koszty pośrednie różnych terapii ATTRv-PN (uwzględniając koszty podróży, utratę produktywności i czas wolny), stwierdzono, że pacjenci i opiekunowie stracili odpowiednio około 699, 1231 i 232 godzin rocznie w związku z leczeniem inotersenem, patysyranem i tafamidsem. Uwzględniając wartość pieniężną pracy i czasu wolnego, odpowiadało to kwotom 10 403,31 EUR, 14 420,28 EUR i 3442,77 EUR na pacjenta (składniki „leczenia” nie zostały określone; Tab. 18) (Galan 2021).

Objawy ATTRv-PN mogą ograniczać zdolność pacjentów do podjęcia i utrzymania zatrudnienia. Populacja pacjentów z ATTRv-PN charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem bezrobocia (Tab. 18) (Galan 2021). Dla osób zdolnych do pracy kluczową kwestią jest spadek wydajności spowodowany bólem lub zmęczeniem, a także zwiększona liczba dni nieobecności w pracy w porównaniu z ogółem populacji (Stewart 2018, Martínez Valle 2022). Pacjenci z ATTRv-PN mogą również formalnie ograniczyć swój udział w rynku pracy. W globalnej ankiecie pacjentów przeprowadzonej w 2020 r. (N=38) tylko 38% pacjentów z ATTRv-PN było zatrudnionych w pełnym wymiarze godzin, 21% w niepełnym wymiarze godzin, a 23% pacjentów nie było w stanie pracować z powodu ATTRv-PN (pozostałe 18% pacjentów nie pracowało z własnego wyboru) (Bolte 2020). Pacjenci doświadczają znacznego obciążenia ekonomicznego związanego z brakiem lub ograniczeniem zatrudnienia, co może prowadzić do osobistych trudności finansowych (Stewart 2018, Hazenberga 2020).

Czas poświęcany przez opiekunów na opiekę nad pacjentami może ograniczać również ich możliwości zatrudnienia. W brytyjskim badaniu przekrojowym z 2021 r. (n=36) około połowa angielskich opiekunów wskazała, że zmieniła pracę ze względu na elastyczność (6%), skróciła godziny pracy (22%) lub całkowicie zaprzestała pracy (22%) (Acaster 2023).

Podróżowanie w celu otrzymania leczenia ATTRv-PN stanowi obciążenie czasowe i finansowe dla pacjentów, opiekunów i pracowników ochrony zdrowia. [REDACTED]



Obciążenia w związku z podróżą związaną z leczeniem ATTRv-PN odczuwają również pracownicy ochrony zdrowia. Podania patisyranu i wutrisyranu mogą odbywać się w domu pacjenta, co wymaga przyjazdu pielęgniarek zwiększając wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i przyczyniając się do wysokich kosztów pośrednich (Galan 2021, NICE 2023).

Tab. 17. Zużycie zasobów i koszty opieki zdrowotnej według stadium PND w ATTRv-PN w Wielkiej Brytanii (Hazenberga 2020).

	PND 0	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND IV
Średni koszt na pacjenta na 6 miesięcy	233	1825	2499	4553	7203	14 114
Średnie jednorazowe koszty na pacjenta	0	0	2997	8 075	9 938	10 783
Zasoby o najwyższym średnim koszcie na pacjenta w ciągu 6 miesięcy	• Lekarz • Psycholog • Pielęgniarka asystująca	• Doksepina • Hospitalizacja • Lekarz	• Doksepina • Lekarz • Ortezy	• Opieka domowa • Doksepina • Lekarz	• Opieka domowa • Doksepina • Żywnienie pozajelitowe	• Opieka domowa • Hospitalizacja • Specjalne warunki mieszkaniowe

ATTRv-PN - dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią; PND - niepełnosprawność spowodowana polineuropatią.

Wszystkie oszacowania kosztów są sumowane i wzajemnie się wykluczają. Koszty zostały określone przez panel Delphi składający się z 7 brytyjskich ekspertów w dziedzinie ATTRv. Doksepina jest lekiem przeciwdepresyjnym stosowanym w leczeniu bezsenności.

Tab. 18. Pośrednie koszty pacjentów i opiekunów związane z leczeniem ATTRv-PN w Hiszpanii (Galan 2021).

Lek	Roczny dystans pokonywany przez pacjenta, km	Roczne pośrednie koszty podróży na pacjenta, €	Stracony czas, minuty/tydzień (godziny/rok) ^a		Wskaźnik zatrudnienia pacjentów w pełnym wymiarze godzin, %	Wartość finansowa utraconego czasu pracy i czasu wolnego (na pacjenta/rok) ^b
			Pacjent	Opiekun		
Inotersen	679,39	428,71	246 (213)	558 (484)	4	10 403,31
Patisyran	985,68	823,15	642 (556)	774 (671)	22	14 420,28
Tafamidis ^c	377,69	238,33	144 (125)	123 (107)	53	3442,77

ATTRv-PN - dziedziczna amyloidaza transtyretynowa z polineuropatią.

Przypisy: ^aŁączy utratę czasu pracy i czasu wolnego, składniki czasu leczenia nie zostały określone. ^bAby umożliwić rzetelne porównanie terapii, przyjęto, że hipotetyczny pacjent jest zatrudniony w pełnym wymiarze czasu pracy, dlatego wartość pieniężna utraconego czasu pracy i czasu wolnego nie uwzględniała wskaźnika zatrudnienia pacjenta w pełnym wymiarze czasu pracy. ^cUtrata czasu w przypadku tafamidisu, który jest lekiem doustnym, została obliczona na podstawie czasu potrzebnego na dojazd do apteki w celu odebrania leku.

2.8 Niezaspokojona potrzeba medyczna

Opóźnienia w rozpoznawaniu i niewystarczające możliwości leczenia podkreślają pilną potrzebę wczesnej diagnostyki i wdrożenia skutecznych terapii, które są bezpieczne, łatwe w stosowaniu i wygodne (Gertz 2020, Ando 2022).

Istnieje potrzeba stworzenia standardowej ścieżki diagnostycznej ułatwiającej wczesne i trafne rozpoznawanie ATTRv-PN. Pomimo niedawnego osiągnięcia konsensusu diagnostycznego, ATTRv-PN nadal pozostaje niedostatecznie i błędnie rozpoznawane, co prowadzi do negatywnych wyników leczenia pacjentów (Adams 2021a). Wczesna diagnoza i rozpoczęcie leczenia mają zasadnicze znaczenie w zapobieganiu nasilaniu się objawów i w zachowaniu funkcji u pacjentów z ATTRv-PN (Yarlas 2021, Coelho 2013).

Istnieje zapotrzebowanie na skuteczne metody leczenia, które mogą spowolnić progresję choroby ATTRv-PN i poprawić jakość życia pacjentów. Jak opisano w rozdz. 2.7.2, objawy ATTRv-PN mają poważny wpływ na jakość życia pacjentów, ich rodzin i opiekunów. Objawy te są zróżnicowane i wpływają na wiele aspektów jakości życia pacjentów, uniemożliwiając im wykonywanie codziennych czynności oraz prowadzenie satysfakcjonującego i niezależnego życia (Lovley 2021, Gertz 2020, Coelho 2018). Obecnie w Polsce spośród przyczynowych metod leczenia dostępny jest jedynie wutrisyran w ramach programu lekowego. Nadal istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznych metod leczenia, które mogą złagodzić objawy mające poważny wpływ na jakość życia pacjentów z ATTRv-PN.

Istnieje zapotrzebowanie na łatwe w stosowaniu metody leczenia, które zmniejszą uciążliwość podawania obecnych terapii i poprawią jakość życia pacjentów. Jak opisano w rozdz. 2.7.1, podawanie terapii wyciszających wiąże się z wyzwaniami dla pacjentów, takimi jak konieczność stosowania leków przed podaniem terapii środkami wyciszającymi, częste dawkowanie i konieczność podawania terapii przez pracowników ochrony zdrowia (Galan 2021). Nadal istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznych terapii, które byłyby wygodniejsze i łatwiejsze w stosowaniu zarówno dla pacjentów, jak i opiekunów, niż istniejące terapie.

2.9 Aktualne postępowanie medyczne

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

2.9.1 Leczenie pacjentów objawowych

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

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

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

- przeszczepienie wątroby,
- stosowanie stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunizal),
- stosowanie leków wyciszających gen *TTR* (wutrisyan, patisyran, inotersen, eplontersen).

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

Transplantacja wątroby

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

Należy zaznaczyć, że w przypadku amyloidozy o fenotypie przeważająco kardiologicznym skuteczność transplantacji jest ograniczona, ponieważ u niektórych pacjentów dochodzi do dalszego gromadzenia TTR w sercu. Ponadto uszkodzenia OUN i oczu mogą nasilać się po przeprowadzeniu transplantacji, co związane jest z faktem, że część transtyretyny produkowana jest w splocie naczyniówkowym i nabłonku siatkówki. W przypadku pacjentów z ciężką postacią kardiomiopatii lub nefropatii sugerowane jest przeprowadzenie podwójnego przeszczepienia wątroby i serca lub nerki (Cakar 2019).

Stabilizatory transtyretyny

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

1. Tafamidis

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

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

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

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

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

2. Diflunizal

Diflunizal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, pochodną kwasu salicylowego, która działa poprzez hamowanie cyklooksygenaz 1 i 2. Do niedawna lek stosowany był *off-label*, jednak 31 lipca 2025 r. EMA zarejestrowała go w leczeniu ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia. Przewlekłe stosowanie diflunizalu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań żołądkowo-jelitowych i nerkowych (Poli 2023).

Wpływ diflunizalu na progresję polineuropatii u pacjentów z ATTR-PN analizowany był w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym 130 pacjentów z klinicznie potwierdzoną neuropatią obwodową lub autonomiczną przydzielono losowo do grupy otrzymującej diflunizal w dawce 250 mg lub placebo dwa razy dziennie przez okres dwóch lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym była różnica w progresji polineuropatii mierzona za pomocą skali *Neuropathy Impairment Score +7* (NIS+7). Drugorzędowe punkty końcowe

obejmowały ocenę jakości życia według kwestionariusza *Short Form-36* (SF-36) i zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (mBMI). Wykazano, że wynik NIS+7 wzrósł o 25,0 punktów (95% CI: od 18,4 do 31,6) w grupie placebo i 8,7 punktu (95% CI: od 3,3 do 14,1) w grupie diflunizalu. Wyniki oceny sprawności fizycznej przeprowadzonej za pomocą SF-36 spadły o 4,9 punktu (95% CI: od -7,6 do -2,2) w grupie placebo i wzrosły o 1,5 punktu (95% CI: od -0,8 do 3,7) w grupie diflunizalu ($p=0,003$). Wyniki sprawności psychicznej zmniejszyły się o 1,1 (95% CI: od -4,3 do 2,0) w grupie placebo i wzrosły o 3,7 (95% CI: od 1,0 do 6,4) w grupie otrzymującej diflunizal ($p=0,022$) (Berk 2013).

Leki wyciszające geny

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

1. siRNA

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

W badaniu APOLLO oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania patisyranu. W badaniu wzięło udział 225 pacjentów (148 w ramieniu patisyranu i 77 w grupie placebo) z ATTRh przebiegającą z polineuropatią. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana zaawansowania neuropatii po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej oceniona za pomocą zmodyfikowanej skali niepełnosprawności powiązanej z neuropatią mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wpływ patisyranu na jakość życia (ocenianą za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN), siłę motoryczną (NIS), niepełnosprawność, szybkość chodu (10-metrowy test chodu), stan odżywienia (mBMI) i zgłaszane przez pacjentów objawy autonomiczne (kwestionariusz COMPASS-31). W badaniu wykazano między innymi, że po 18 miesiącach u 56% pacjentów otrzymujących patisyran nastąpiła poprawa wyników w skali mNIS+7 (zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej), w porównaniu do 4% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali patisyran i nie uzyskali poprawy w zakresie mNIS+7 (54 ze 137 pacjentów z dostępnymi danymi), mediana zmiany od wartości wyjściowej w mNIS+7 po 18 miesiącach była niższa niż obserwowana u wszystkich 51 pacjentów z dostępnymi danymi, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio wzrost o 9,9 punktu i o 26,5 punktu). Istotne różnice między grupami na korzyść patisyranu zaobserwowano również dla wszystkich drugorzędowych punktów końcowych. Po 18 miesiącach 51% pacjentów otrzymujących patisyran, odnotowało poprawę jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, w porównaniu z 10%

pacjentów z grupy placebo. Poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w grupie patysyranu względem placebo zaobserwowano także w szybkości chodu w teście 10-metrowym (odpowiednio 53% i 13% pacjentów) i siły motorycznej (odpowiednio 40% i 1% pacjentów). Do zdarzeń niepożądanych częściej obserwowanych w grupie otrzymującej patysyran niż w grupie placebo należały reakcje związane z infuzją (19% w porównaniu z 9%) oraz obrzęk obwodowy (30% w porównaniu z 22%), jednak przebieg wymienionych zdarzeń był łagodny lub umiarkowany. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o dużym stopniu nasilenia (28% w grupie otrzymującej patysyran i 36% w grupie placebo) i poważnych zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 36% i 40%) była porównywalna w obu grupach (Adams 2018).

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

2. ASO

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

Skuteczność inotersenu została potwierdzona w badaniu NEURO-TTR, w którym wzięło udział 172 pacjentów (112 w grupie inotersenu i 60 w grupie placebo) z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w stadium I lub II. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zmiana zaawansowania neuropatii wyrażona w skali mNIS+7 (minimalna klinicznie istotna zmiana wynosiła 2 punkty) oraz zmiana jakości życia oceniona za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN po 15 miesiącach. W przypadku obu pierwszorzędownych punktów końcowych wyniki wskazywały na przewagę inotersenu. Wśród pacjentów otrzymujących inotersen średni wzrost wyniku w stosunku do wartości wyjściowej obliczonej w skali mNIS+7 wynosił 5,8 punktu (95% CI: 1,6-10,0) w porównaniu do 25,5 punktu w grupie placebo (95% CI: 20,2-30,8). W przypadku jakości życia w grupie inotersenu zanotowano wzrost o 1,0 punktu (95% CI: -3,2-5,2) w porównaniu do 12,7 punktu (95% CI: 7,4 do 17,9) w ramieniu placebo. Dalsza analiza pacjentów, którzy ukończyli okres interwencji wykazała, że u 36,5% pacjentów w grupie inotersenu nie nastąpił wzrost wyników w stosunku do wartości wyjściowej wyrażonej w skali mNIS+7 (19,2% w grupie placebo), a u 50% nie zaobserwowano wzrostu wyników Norfolk QOL-DN (26,9% w grupie placebo). W trakcie badania doszło do pięciu zgonów, wszystkie wystąpiły w grupie otrzymującej inotersen. Cztery z pięciu zgonów wynikały z progresji lub powikłań choroby (dwa zgony z powodu kacheksji, jeden z powodu perforacji jelit i jeden z powodu zastoinowej niewydolności serca). Jeden pacjent w grupie otrzymującej inotersen zmarł w wyniku krwotoku śródczaszkowego spowodowanego spadkiem liczby płytek krwi poniżej 10 000/mm³ (Benson 2018).

Lekiem, który również zaliczany jest do grupy ASO, jest eplontersen będący interwencją w niniejszej analizie. Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki

leku oraz dowodów jego skuteczności przedstawione zostały w dalszej części APD oraz w AKL Wainzua.

2.9.2 Monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji

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

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

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

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

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

Tab. 19. Minimalne monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji *TTR* zalecane przez ATTReUNET (Obici 2016).

Badanie	Pierwsza ocena	Ocena po 12 miesiącach ^a
Historia choroby/ocena kliniczna		
Kwestionariusz oceny klinicznej	✓	✓

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

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

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

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

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

^d Scyntygrafia MIBG-123I nie jest obowiązkowa.

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

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

^g Test 3-minutowy SUDOSCAN.

2.10 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

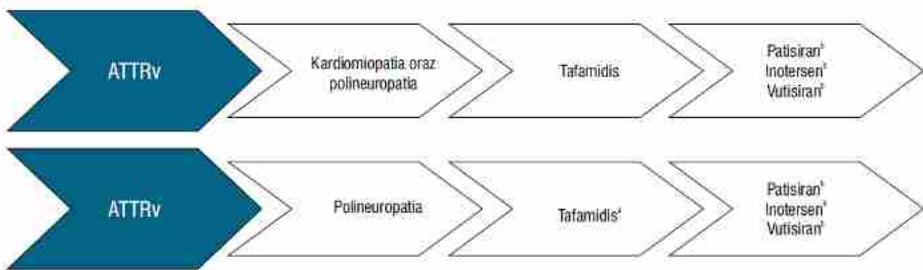
Wyszukiwanie przeprowadzono 27.10.2025 r. Przeszukano strony następujących towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK),
- *Canadian Neurological Sciences Federation (CNSF)*,
- *International Society of Amyloidosis (ISA)*,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- *Guidelines International Network (GIN)*,
- *Association of British Neurologists (ABN)*,
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*,

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

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ATTR-PN przedstawiono w tabeli poniżej. W większości wytycznych żaden z leków wyciszających gen *TTR* nie jest preferowany - wybór terapii powinien być wspólną decyzją pacjenta i lekarza prowadzącego, uwzględniającą stan pacjenta, skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oraz wpływ sposobu podawania i monitorowania na styl życia pacjenta. Eplontersen wymieniony został tylko w najnowszych wytycznych (Karam 2024, WHF 2023, ABN 2023), ze względu na publikację wyników badania klinicznego fazy III w 2023 roku (Coelho 2023).

Tab. 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – dziedziczna amyloidozą transtyretynową przebiegająca z polineuropatią.

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
PTK 2023 Polska	 ^aATTRv z polineuropatią I stopnia u dorosłych; ^bATTRv z polineuropatią I-II stopnia u dorosłych <u>Leczenie swoiste:</u> I linia leczenia: • Tafamidis - zalecany zarówno w przypadku fenotypu kardiologicznego, jak i neurologicznego (polineuropatia w stadium I).

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	II linia leczenia: 1. Patisyran: • małe interferujące RNA; • wskazany w terapii pacjentów z ATTRv o fenotypie mieszanym oraz dorosłych pacjentów z polineuropatią ATTRv w I-II stopniu zaawansowania. 2. Inotersen: • antysensowny oligonukleotyd zakłócający syntezę TTR; • wskazany w leczeniu pacjentów z ATTRv o fenotypie mieszanym oraz u pacjentów z polineuropatią w I-II stopniu zaawansowania; 3. Wutrisyran • małe interferujące RNA; • zmniejsza wytwarzanie TTR u pacjentów z polineuropatią ATTRv; • wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I-II stadium zaawansowania w przebiegu ATTRv. Dodatkowo wymienione: 4. Diflunizal: • niesteroidowy lek przeciwzapalny stabilizujący cząsteczki tetramerów TTR <i>in vitro</i>; • w Polsce dostępny wyłącznie w ramach importu docelowego. 5. DoksyCYklina/TUDCA • badania eksperymentalne wykazały, że mogą wpływać na spowolnienie progresji ATTR. 6. Immunoterapia: • wykorzystanie przeciwciał, których działanie prowadzi do usuwania złogów amyloidu z narządów; • terapia na wczesnym etapie badań klinicznych. <u>Leczenie objawowe:</u> • rehabilitacja, • farmakoterapia w przypadku bólu neuropatycznego i dysfunkcji autonomicznych, • operacja zespołu cieśni nadgarstka lub operacja stenozy kanału kręgowego odcinka lędźwiowego.
Karam 2024, USA	W I linii leczenia ATTRv-PN zalecane są leki wyciszające gen <i>TTR</i> , tj. eplontersen, inotersen, wutrisyran i patisyran - na podstawie wyników skuteczności oraz z powodu braku porównań bezpośrednich żaden z wymienionych leków nie jest

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	preferowany. Stabilizator genu <i>TTR</i> diflunizal może być stosowany przez pacjentów, jednak rekomendowane jest dokładne monitorowanie i zmiana leczenia na lek wyciszający gen <i>TTR</i> w przypadku stwierdzenia progresji choroby. W leczeniu ATTRv-PN rozważyć można tafamidis, przy czym brak konkretnej rekomendacji wynika z braku rejestracji tego leku w USA w leczeniu ATTRv-PN. Ponadto, skuteczną opcją terapeutyczną może być transplantacja wątroby, często uzupełniona lekiem wyciszającym gen <i>TTR</i>. Wybór terapii powinien być wspólną decyzją pacjenta i lekarza prowadzącego, uwzględniającą stan pacjenta, skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oraz wpływ sposobu podawania i monitorowania na styl życia pacjenta.
WHF 2023	I Terapie celowane 1. Tafamidis: • dawka 61 mg (wolny kwas) lub równoważnie 80 mg (megluminian tafamidisu) raz na dobę; • spowalnia postęp choroby poprzez stabilizację natywnej struktury tetramerycznej <i>TTR</i>, zapobiegając w ten sposób nieprawidłowemu fałdowaniu, tworzeniu się fibryli i odkładaniu się złogów; • rekomendowany w leczeniu pacjentów z polineuropatią i kardiomiopatią w przebiegu ATTRv; • przeciwwskazania do stosowania terapii to m.in.: klasa czynnościowa NYHA IV w przypadku pacjentów z kardiomiopatią, zaawansowana niepełnosprawność funkcjonalna (wyniki <100 m w teście 6-minutowego chodu), zaburzenia czynności nerek, oczekiwane przeżycie poniżej dwóch lat. 2. Diflunizal: • niesteroidowy lek przeciwzapalny, który łączy się z miejscami wiązania tyroksyny <i>TTR</i>, zapobiegając dysocjacji tetrameru <i>TTR</i> i tworzeniu się włókien amyloidowych. 3. Patisyran: • lek podawany dożylnie, • małe interferujące RNA, • w badaniu APOLLO patisyran wykazał skuteczność w obszarze wielu objawów klinicznych polineuropatii, co doprowadziło do zatwierdzenia leku w tym wskazaniu zarówno przez FDA (dowolne stadium choroby), jak i EMA (I-II stopień zaawansowania). 4. Wutrisyran: • małe interferujące RNA drugiej generacji; • podawany w postaci iniekcji podskórnej raz na trzy miesiące;

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	- wskazany do stosowania u pacjentów z ATTRv przebiegającą z polineuropatią. 5. Inotersen: - oligonukleotyd antysensowny, który indukuje degradację mRNA TTR, zapobiegając tym samym translacji RNA i ekspresji zarówno dzikiego, jak i zmutowanego TTR; - badanie NEURO-TTR wykazało skuteczność inotersenu u pacjentów z ATTRv-PN; - lek jest zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia pacjentów z ATTRv z łagodną do umiarkowanej postacią polineuropatii (I-II stopień). 6. Eplontersen: - oligonukleotyd antysensowny drugiej generacji zaprojektowany w celu poprawy profilu bezpieczeństwa; - badanie NEURO-TTRransform (NCT04136184) przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w porównaniu z zewnętrzną grupą placebo u 168 pacjentów z ATTRv-PN; - do badania włączono pacjentów z ATTRv-PN w stadium 1 lub 2 wg Coutinho, z udokumentowanym wariantem sekwencji TTR oraz objawami polineuropatii; - wyniki końcowej analizy w 66. tygodniu badania wykazały, że eplontersen zatrzymał progresję neuropatii i znacząco poprawił jakość życia pacjentów w porównaniu z zewnętrznym placebo, leczenie spowodowało znaczące i trwale zmniejszenie stężenia TTR w surowicy w porównaniu z zewnętrznym placebo, lek był dobrze tolerowany i wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa. 7. Doksycyklina/TUDCA i immunoterapia: - terapia w trakcie badań klinicznych. II Leczenie podtrzymujące: - ćwiczenia o lekkiej lub umiarkowanej intensywności mogą pomóc złagodzić ból i zmęczenie u pacjentów z amyloidozą, - wsparcie fizjoterapeuty oraz dietetyka ma kluczowe znaczenie w leczeniu amyloidozy, - opieka paliatywna obejmująca m.in.: leczenie objawowe dostosowane do stanu pacjenta oraz wsparcie psychologiczne.
ABN 2023	Terapie modyfikujące przebieg choroby: I Transplantacja wątroby W 2015 r. opublikowano wyniki 2 127 transplantacji wątroby u 1 940 pacjentów z ATTRv-PN pochodzących z rejestru <i>Familial Amyloid</i>

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<i>Polyneuropathy World Transplant Registry</i>. Całkowite 20-letnie przeżycie po transplantacji wyniosło 55,3%, a niezależnymi czynnikami prognostycznymi były: wczesny początek choroby, mutacja Val30Met, wartość mBMI i krótki czas trwania choroby. Jednakże, przeszczep wątroby nie ma wpływu na odkładanie amyloidu w oku lub ośrodkowym układzie nerwowym, ponieważ zmutowany TTR nadal wydzielany jest w siatkówce i splocie naczyniówkowym. Po wprowadzeniu alternatywnych strategii terapeutycznych, liczba przeszczepień wątroby znacznie się zmniejszyła. Pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową często doświadczają progresji choroby po ortotopowym przeszczepieniu wątroby, częściowo z powodu odkładania amyloidu typu dzikiego. W 2020 roku Moshe-Lilie i wsp. opublikowali analizę 9 przypadków pacjentów z ATTRh po przeszczepieniu wątroby (8 pacjentów bez mutacji Val30Met), których leczono inotersenem. U wszystkich pacjentów stopień neuropatii pozostał stabilny lub ich stan uległ poprawie po 12 miesiącach leczenia. Pięciu pacjentów przerwało leczenie: u 3 wystąpiła małopłytkowość, a u 2 wystąpiło odwracalne odrzucenie przeszczepu. Terapia wyciszająca gen TTR u pacjentów z ATTRh po przeszczepieniu wątroby może być jedną z opcji leczenia, ale konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjentów z powodu częstych powikłań. II Stabilizatory TTR 1. Tafamidis Tafamidis wiąże się selektywnie z dzikim lub zmutowanym białkiem TTR, zwiększając jego stabilność i utrudniając dysocjację, ograniczającą tym samym szybkość tworzenia amyloidu. W 18-miesięcznym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II/III, FX-005, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tafamidisu w dawce 20 mg raz na dobę. Do badania włączono 128 pacjentów. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były wyniki uzyskane w skalach NIS-LL i Norfolk QOL-DN. Z kolei drugorzędowymi były ocena funkcji dużych i małych włókien oraz mBMI. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano w populacji ITT oraz w populacji, która ukończyła badanie. W analizie ITT różnica wyników NIS-LL nie była istotna statystycznie (45,3% w grupie tafamidisu w porównaniu z 29,5% w grupie placebo; $p=0,068$). Podobna sytuacja dotyczyła wyników Norfolk QOL-DN (5,2 punktu różnicy; $p=0,116$). Jednak analiza skuteczności przeprowadzona w populacji, która ukończyła badanie, wykazała, że pacjenci w grupie tafamidisu uzyskali lepsze wyniki w skali NIS-LL (60,0% w porównaniu z 38,1% w grupie placebo; $p=0,041$) i oraz w Norfolk QOL-DN (różnica 8,8 pkt; $p=0,045$). Wykazano również, że w

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	grupie tafamidisu nastąpiło spowolnienie pogorszenia funkcji neurologicznych i poprawa stanu odżywienia pacjentów. Wskaźnik rezygnacji w badaniu wynosił 21% (rezygnacje były równomiernie rozłożone w obu ramionach). Pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie wątroby, uznano za osoby niereagujące na leczenie, co wpłynęło na wyniki analizy NIS-LL w populacji ITT. Następnie w badaniu FX-006 (przedłużenie badania FX-005) wykazano, że korzyści ze stosowania tafamidisu utrzymywały się przez 30 miesięcy. Ponadto rozpoczęcie stosowania tafamidisu u pacjentów z łagodną neuropatią obwodową zapewniało bardziej trwałe korzyści, co pokazało, że wczesne rozpoczęcie leczenia było związane z lepszą odpowiedzią. Dodatkowe badania wykazały, że tafamidis zapewnia długoterminowe (do 6 lat) opóźnienie pogorszenia stanu neurologicznego i stanu odżywienia u pacjentów z mutacją Val30Met. Tafamidis okazał się skuteczny również w stabilizowaniu stężenia TTR u pacjentów bez mutacji Val30Met. Badanie przeprowadzone wśród pacjentów z Portugalii, u których ATTRv-PN z mutacją Val30Met wykazało, że tafamidis zmniejszał ryzyko śmiertelności w porównaniu z nieleczonymi pacjentami o 91% u pacjentów z wczesnym i o 82% u pacjentów z późnym początkiem choroby. W badaniu tym prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia u pacjentów przyjmujących tafamidis i nieleczonych wynosiło odpowiednio 96% i 72% w przypadku choroby o wczesnym początku oraz 92% i 49% u pacjentów z późnym początkiem choroby. Dowody wskazują na to, że lek jest bezpieczny, ma dobrą tolerancję i niewiele działań niepożądanych (biegunka i zakażenie układu moczowego). Tafamidis w leczeniu ATTRV-PN został zatwierdzony w Brazylii. 2. Diflunizal Diflunizal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) opracowanym ponad 30 lat temu, który nieselektywnie stabilizuje TTR. Skuteczność diflunizalu badana była w 24-miesięcznym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II/III, do którego włączono 130 pacjentów z mutacjami Val30Met i mutacjami innymi niż Val30Met, we wszystkich stadiach Coutinho. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była stabilizacja wyniku NIS+7. Wykazano, że po 2 latach diflunizal zmniejsza progresję choroby. Wskaźnik rezygnacji wynosił 50% w grupie placebo i 25% w grupie diflunizalu. Do głównych powodów rezygnacji należała progresja choroby, przeszczepienie wątroby i działania niepożądane. Chociaż badanie nie wykazało wysokiego wskaźnika

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	występowania działań niepożądanych w grupie stosującej diflunizal, istnieją poważne obawy dotyczące długoterminowego wpływu tego leku na nerki, serce i przewód pokarmowy. Retrospektywna analiza stosowania diflunizalu wykazała, że 57% pacjentów przerwało terapię, głównie z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Szwedzkie badanie DFNS01107 (24-miesięczne, otwarte badanie obserwacyjne) zostało zaprojektowane w celu monitorowania działania diflunizalu podawanego w dawce 500 mg dziennie w ATTRv. Do badania włączono pięćdziesięciu czterech pacjentów. Siedemnastu (31%) pacjentów ukończyło 24-miesięczną obserwację, podczas gdy 37 (69%) zrezygnowało z badania po średnim czasie wynoszącym 10,8 (0,4-21,8) miesiąca. Głównymi przyczynami przedwczesnego zakończenia badania były przeszczepienie wątroby (24%) i działania niepożądane (19%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były niestrawność (12%), biegunka (9%) i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (7%). Neuropatia ruchowa i grubość przegrody serca znacznie wzrosły podczas badania, co sugeruje, że całkowita stabilizacja choroby nie została osiągnięta, jednak należy zauważyć, że liczba pacjentów w tym badaniu była niska. Ponadto, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek zostali wykluczeni z badania diflunizalu. Diflunizal nie został zatwierdzony do leczenia ATTRv-PN przez żadną agencję zdrowia, dlatego jest stosowany wyłącznie jako lek off-label. III Leki wyciszające gen <i>TTR</i> 1. Oligonukleotydy antysensowne a) Inotersen Inotersen jest antysensownym oligonukleotydem inhibitora wydzielania ludzkiej transtyretyny, który wiąże się z mRNA <i>TTR</i>, hamując transkrypcję poprzez indukcję jego rozszczepienia. Badania na zwierzętach i ludziach wykazały silną supresję (>80%) poziomu <i>TTR</i> w surowicy. W badaniu III fazy NEURO-TTR – randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, lek był podawany dorosłym pacjentom z ATTRv-PN w stadium I lub II w postaci z cotygodniowych wstrzyknięć podskórnych. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były zmodyfikowany NIS+7_{ionis} i Norfolk QOL-DN. Łącznie w badaniu wzięło udział 172 pacjentów (112 w grupie inotersenu i 60 w grupie placebo), z których 139 (81%) ukończyło badanie. W przypadku NIS+7_{ionis}, średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowej do 66. tygodnia między dwiema grupami (inotersen minus placebo) wyniosła – 19,7 punktu ($p<0,001$), a dla Norfolk QOL-DN – 11,7 punktu ($p<0.001$). W grupie otrzymującej inotersen odnotowano pięć zgonów, a w grupie placebo żadnego. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie inotersenu były kłębuszkowe zapalenie nerek (3 pacjentów) i małopłytkowość (3 pacjentów). Jeden ze zgonów w grupie inotersenu związany był z wystąpieniem ciężkiej

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

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	jakości życia. Patisyran został zatwierdzony przez ANVISA w leczeniu ATTR-FAP, ale jak dotąd nie został włączony do systemu SUS. b) Wutrisyran Wutrisyran jest małym interferującym RNA podawanym podskórnie co 3 miesiące. Jest on obecnie testowany w wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy w leczeniu neuropatii ATTRv-PN (NCT03759379). IV Doksy cyklina/TUDCA Doksy cyklina i TUDCA mogą wpływać na usuwanie złogów TTR i naprawę uszkodzonej tkanki. Wykazują one działanie synergistyczne i powodują zmniejszenie ilości zarówno fibrylarnych, jak i niefibrylarnych złogów amyloidu. Badanie kliniczne fazy II wykazało, że kombinacja tych leków stabilizuje chorobę u pacjentów z ATTRv, prezentując przy tym dobrą tolerancję i niewielką liczbą skutków ubocznych. V Inne terapie: 1. CRISPR-Cas9 Niedawne badanie wykazało, że u 6 pacjentów z ATTRv-PN edycja genu TTR została osiągnięta za pomocą grupowanych, regularnie rozproszonych, krótkich, powtarzających się sekwencji palindromicznych (ang. <i>clustered regularly-interspaced short palindromic repeats</i>; CRISPR) związanych z endonukleazą Cas9 (CRISPR-Cas9). Pojedyncze dawki badanego leku, NTLA-2001, podane w 28. dniu badania, wiązały się ze średnią redukcją TTR o 52% w grupie, która otrzymała dawkę 0,1 mg na kilogram i 87% w grupie, która otrzymała dawkę 0,3 mg na kilogram w celu osiągnięcia edycji genów <i>in vivo</i>. Pacjenci mieli tylko łagodne reakcje na badany lek. Ta strategia wykazuje potencjał do leczenia wszystkich form ATTR - zarówno ATTR typu dzikiego, jak i choroby dziedzicznej. Ponieważ jest to jedynie pojedyncza dawka leku, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych nie stanowiłoby problemu. Konieczne jest jednak przeprowadzenie większych badań klinicznych z dłuższą obserwacją, aby potwierdzić efektywność terapii w leczeniu ATTRv-PN. 2. Przeciwciała monoklonalne Przeciwciała, które specyficznie wiążą się z amyloidem, aby zakłócić powstawanie złogów i spowodować ich usuwanie, są obecnie badane. PRX004 jest przeciwciałem monoklonalnym anty-TTR, które wiąże się z resztami 89-97 białka TTR. Dwudziestu jeden pacjentów z ATTRv zostało włączonych do otwartego badania fazy I z eskalacją dawki (dawki: 0,1; 0,3; 1; 3; 10 i 30 mg/kg we wlewie dożylnym co 28 dni; maksymalnie 3 wlewy). Lek miał bezpieczny profil pod kątem skutków ubocznych i był dobrze tolerowany. Siedemnastu pacjentów zostało włączonych do długoterminowego badania przedłużonego, aby otrzymać do 15 wlewów leku PRX004. W 9. miesiącu u 7 ocenianych pacjentów stwierdzono

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	poprawę/wolniejszy postęp neuropatii w porównaniu z naturalną historią choroby. NI301A jest rekombinowaną ludzką monoklonalną immunoglobuliną G1, która wiąże się selektywnie ze złoгами TTR z wysokim powinowactwem. W badaniu klinicznym fazy I lek ten był bezpieczny i dobrze tolerowany u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR. NI301A usuwa złoże ATTR ex vivo z mięśnia sercowego pochodzącego od pacjenta, a także in vivo u myszy z przeszczepionymi fibrylami ATTR pochodzącymi od pacjenta, w sposób zależny od dawki i czasu. Strategia terapeutyczna Nie ma bezpośredniego porównania między trzema lekami, które jak do tej pory zostały zatwierdzone przez ANVISA. Tafamidis jest lekiem doustnym, który został zatwierdzony do stosowania w ATTRv-PN w stadium I i II, przy czym badania wskazują, że im wcześniej zostanie on wprowadzony, tym lepsze wyniki można osiągnąć. Monteiro i wsp. wykazali, że neuropatia stabilizuje się u prawie jednej trzeciej pacjentów; kolejna jedna trzecia reaguje dobrze przez krótszy okres, a pozostała jedna trzecia nie reaguje w ogóle. Biorąc pod uwagę te dane, a także profil bezpieczeństwa, łatwość stosowania i związane z tym koszty, sugeruje się, że tafamidis powinien być stosowany jako pierwsza linia leczenia we wczesnym stadium choroby. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani klinicznie i elektrofizjologicznie, a przy pierwszych oznakach progresji choroby należy wprowadzić drugi lek. Zarówno inotersen, jak i patisyran wykazują skuteczność w kontrolowaniu choroby. Ponieważ nie ma bezpośredniego porównania między nimi, wybór powinien zależeć od dostępności, łatwości stosowania i preferencji pacjenta/rodziny. Pacjenci ci również powinni być uważnie monitorowani, a wszelkie dowody niezadowolającej odpowiedzi powinny skłonić do wypróbowania pozostałych alternatyw. Nie jest jasne, jaka jest obecna rola transplantacji wątroby w nowej erze terapii medycznych dla pacjentów z ATTRv-PN. Autorzy z Centrum Amyloidozy Corino de Andrade w szpitalu Santo Antônio do Porto wraz z Instytutem Scripps w Kalifornii, przeprowadzili retrospektywną analizę 210 pacjentów z Val30Met ATTR z fenotypem głównie neuropatycznym leczonych tafamidsem przez okres od 18 do 66 miesięcy. Celem było określenie długoterminowej skuteczności leku w praktyce klinicznej oraz poszukiwanie cech klinicznych i biomarkerów osoczowych, które mogłyby być wykorzystane jako predyktory odpowiedzi na leczenie. Pacjenci zostali zaklasyfikowani przez eksperta do grupy odpowiadającej na leczenie, częściowo odpowiadającej na leczenie i niereagującej na leczenie. Ocena eksperta opierała się na przeglądzie różnych czynników związanych z chorobą, w tym: skali neuropatii (NIS), jakości życia (NorfolkQOL), pomiarze rutynowych złożonych nerwowych potencjałów czynnościowych, stanie odżywienia, wizytach kardiologicznych i nefrologicznych. Osoby, które uzyskały odpowiedź, stanowiły 34,3% pacjentów (brak progresji choroby, zmiana NIS od wartości wyjściowej ≤ 0). Osoby niereagujące (29%) wykazywały pogorszenie zaburzeń sensorycznych, motorycznych i autonomicznych (wzrost NIS o 5,9/rok). Pacjenci zostali uznani z osoby częściowo

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	odpowiadające na leczenie (36%), jeśli wykazywały progresję neuropatii czuciowej i/lub ruchowej i przy tym znaczną poprawą pod kątem zaburzeń autonomicznych lub wykazywali wolniejszą progresję choroby niż u osoby niereagujące (wzrost NIS wzrost o 1,8 / rok). Autorzy stwierdzili, że niższe nasilenie choroby, płeć żeńska i natywne wyższe stężenie tetramerycznego TTR na początku leczenia były najistotniejszymi pozytywnymi predyktorami odpowiedzi. Poziom tafamidisu w osoczu po 12 miesiącach terapii był predyktorem odpowiedzi u pacjentów płci męskiej.
ACC 2023	I Postępowanie w przypadku bezobjawowych nosicieli zmutowanego genu <i>TTR</i> Zaleca się, aby ocenę penetracji u bezobjawowych nosicieli mutacji genu <i>TTR</i> rozpocząć na około 10 lat przed pojawieniem się objawów u probantów. Postępowanie w przypadku bezobjawowych nosicieli mutacji obejmuje: 1. Określenie wariantu TTR. 2. Przeprowadzenie dokładnego wywiadu i badania fizykalnego: • ocena początkowych oznak choroby w odniesieniu do objawów występujących u probanta i innych krewnych, • określenie penetracji choroby na podstawie rozszerzonego rodowodu. 3. Wdrożenie odpowiednich testów klinicznych: • przesiewowe EKG, • biomarkery sercowe (peptyd natriuretyczny i troponina), • echokardiografia (najlepiej z obrazowaniem odkształcenia), • w przypadku nieprawidłowych wyników badań – scyntygrafia serca lub CMR, • w przypadku początkowych oznak zajęcia układu nerwowego, takich jak neuropatia obwodowa (drętwienie, parestezje, zaburzenia równowagi), dysfunkcje układu autonomicznego (niedociśnienie ortostatyczne, objawy żołądkowo-jelitowe) lub zespół cieśni nadgarstka, zaleca się konsultację neurologiczną w celu przeprowadzenia szczegółowego badania - pomiar NIS, zastosowanie kwestionariuszy SFN-SIQ, ASP lub COMPASS, • ocena neurofizjologiczna – elektromiografia (EMG) z badaniami przewodnictwa nerwowego badanie współczulnej reakcji skóry i ilościowe testy sensoryczne, testy funkcji autonomicznych, w tym monitorowanie ciśnienia krwi, badanie reakcji sudomotorycznej i zmienności rytmu serca (R-R). 4. Zapewnienie długoterminowej obserwacji. • Badania powinny być powtarzane co 3-5 lat w przypadku braku objawów amyloidozy lub wcześniej, jeśli pojawiają się oznaki choroby lub zbliża się przewidywany wiek jej wystąpienia.

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	II Postępowanie w przypadku neuropatii • Obecnie istnieją trzy leki zatwierdzone przez FDA do stosowania w polineuropatii w przebiegu ATTRv (w Europie do stosowania w polineuropatii zatwierdzony jest także tafamidis). • Leki wyciszające TTR powodują zahamowanie syntezy transtyretyny poprzez blokowanie translacji RNA. • Patisyran i wutrisyran to małe interferujące RNA, inotersen jest oligonukleotydem antysensownym. • W głównych badaniach klinicznych, na poziomie kohorty, wszystkie trzy leki powodowały stabilizację lub odwrócenie progresji choroby (pod względem neuropatii i jakości życia) w stosunku do stanu wyjściowego przed leczeniem. • Wczesna diagnoza i rozpoczęcie terapii są istotnymi czynnikami, ponieważ pacjenci, u których leczenie wdrożono wcześniej osiągają lepsze wyniki pod kątem neuropatii i jakości życia niż ci, u których leczenie jest opóźnione o 1 rok lub dłużej. • Należy zauważyć, że funkcją transtyretyny jest transport retinolu, dlatego w trakcie terapii lekami wyciszającymi TTR konieczna jest codzienna suplementacja witaminy A w dawce 3000 IU. • W przypadku terapii patisyranem mogą wystąpić reakcje związane z infuzją, dlatego zaleca się podanie kortykosteroidów, acetaminofenu i leków przeciwhistaminowych (blokery H1 i H2) co najmniej 60 minut przed infuzją. • Inotersen może powodować reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a także małopłytkowość i kłębuszkowe zapalenie nerek. Z tego powodu w trakcie leczenia należy kontrolować liczbę płytek krwi (co tydzień) oraz stężenie kreatyniny w surowicy i stosunek białka do kreatyniny w moczu (co 2 tygodnie). • Diflunizal i tafamidis są stabilizatorami TTR, które również spowalniają progresję polineuropatii w przebiegu ATTRv. Jednakże tafamidis nie został dopuszczony przez FDA w leczeniu polineuropatii ATTRv, mimo że został zatwierdzony do stosowania w ATTR-CM. Diflunizal okazał się skuteczny w spowolnieniu progresji polineuropatii ATTRv, ale nie jest zatwierdzony przez FDA w tym wskazaniu. • Oprócz terapii ukierunkowanej na chorobę, leczenie objawowe jest również istotne dla pacjentów z neuropatią obwodową i może obejmować fizykoterapię, leczenie bólu neuropatycznego i zaburzeń autonomicznych. • Pregabalina, gabapentyna i duloksetyna mogą być korzystne w przypadku bólu neuropatycznego.

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	• Trójcykliczne (trójpierścieniowe) leki przeciwdepresyjne, które są powszechnie stosowane w celu zmniejszenia bólu neuropatycznego, mogą wykazywać nasilone działania niepożądane u wielu pacjentów z neuropatią amyloidową, u których może także występować niedociśnienie ortostatyczne lub inne objawy autonomiczne, takie jak zatrzymanie moczu, zaburzenia erekcji, lub zaparcia. Należy jednak zauważyć, że starsi pacjenci z amyloidozą są bardziej narażeni na skutki uboczne tych leków. Kryteria Beersa Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego są pomocne w określeniu potencjalnie niewłaściwego stosowania leków u osób starszych. • Niedociśnienie ortostatyczne może ulec poprawie po zwiększeniu przyjmowaniu płynów, tabletek solnych, fludrokortyzonu, midodryny lub droksydopy, chociaż interwencje te mogą być słabo tolerowane u pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną zajęciem mięśnia sercowego. • Pirydostygmina jest kolejną możliwością leczenia niedociśnienia ortostatycznego, w przypadku której nie obserwuje się ryzyka zatrzymania płynów lub nadciśnienia tętniczego. • Pomocne może być również używanie podkolanówek lub pończoch uciskowych oraz opasek uciskowych na brzuch (u pacjentów, którzy je tolerują). • Obecnie nie ma dowodów na to, że stabilizatory TTR lub leki wyciszające TTR są korzystne w polineuropatii związanej z ATTRwt. • Obecnie nie ma również dowodów, że leki te są korzystne w przypadku zespołu cieśni nadgarstka lub stenozy kręgosłupa związanej z amyloidozą. W takich sytuacjach leczenie obejmuje fizjoterapię, aparaty ortopedyczne lub interwencję chirurgiczną.

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<pre> graph TD A[Neuropatia w przebiegu amyloidozy] --> B[Leczenie ukierunkowane na chorobę] A --> C[Leczenie objawowe] B --> B1[Leki wyciszające TTR mają na celu spowolnienie progresji ATTRv lub cofnięcie objawów choroby. Patisyran, inotersen, wutrisyran. Tafamidis nie jest zatwierdzony przez FDA w leczeniu neuropatii. Leki wyciszające TTR są zatwierdzone przez FDA jedynie w leczeniu ATTRv. Do tej pory nie udowodniono, że leki ukierunkowane na leczenie ATTR wpływają na zespół cieśni nadgarstka i stenozę kręgosłupa. Suplementacja witaminy A jest konieczna w trakcie terapii.] C --> D[Neuropatia czuciowa] C --> E[Dysfunkcje autonomiczne] D --> D1[Pregabalina Gabapentyna Duloksetyna Trójęcykliczne leki przeciwdepresyjne Trójęcykliczne leki przeciwdepresyjne mogą być skuteczne, ale są słabo tolerowane ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, zaparc i zatrzymania moczu.] E --> E1[Poręczochy uciskowe, pasy brzuszne Zwiększone spożycie soli i płynów Tabletki solne Fludrokortyzon Midodryna Droksydopa Pirydostygmina Wszystkie leki z wyjątkiem pirydostygminy mogą być źle tolerowane u pacjentów z zajęciem mięśnia sercowego lub fizjologią restrykcyjną.] </pre>
CNSF 2022	<u>Leczenie ATTRh:</u> I Przeszczepienie wątroby Terapia ta nie jest obecnie uważana za leczenie pierwszego rzutu w przypadku ATTRh-PN. Biorąc pod uwagę, że TTR wytwarzane jest głównie w wątrobie, w przeszłości stosowano przeszczepienie wątroby, aby zastąpić nieprawidłowe TTR biorcy przez TTRwt dawcy. Duże badania kohortowe wykazały skuteczność zarówno w zakresie progresji objawów klinicznych, jak i przeżywalności pacjentów z ATTRh-PN, chociaż przeżycie jest gorsze u osób z mutacjami innymi niż Val30Met. Inne niekorzystne czynniki prognostyczne obejmują zaawansowany wiek, wydłużony czas trwania choroby oraz zły poziom odżywienia i stan serca przed transplantacją. Głównymi przyczynami śmierci po przeszczepieniu wątroby są infekcje związane z długotrwałą immunosupresją i niewydolność serca. Ta ostatnia wydaje się być spowodowana ciągłym odkładaniem się amyloidu w sercu po transplantacji, co sugeruje korzyści z połączonego przeszczepienia serca i wątroby u wybranych osób. U pacjentów po transplantacji zaobserwowano także wyższe wskaźniki mózgowej angiopatii amyloidowej, prawdopodobnie wtórne do utrzymującego się okołonaczyniowego i oponowego odkładania amyloidu (dowody na ekspresję TTR w splocie naczyniówkowym).^{95,96}

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	Biorąc pod uwagę znaczące ograniczenia, przeszczepienie wątroby nie jest już uważane za terapię pierwszego rzutu w ATTRh-PN. Ograniczenia te obejmują m.in. dostępność narządów, wysokie koszty, wymóg dożywotniej immunosupresji, powikłania po zabiegu, i fakt, że zwykle transplantacja nie zapobiega całkowicie odkładaniu się amyloidu. Obecnie nie istnieją badania porównujące nowsze terapie genetyczne z przeszczepieniem wątroby. Rola stosowania terapii genetycznej lub stabilizatorów TTR po transplantacji wątroby pozostaje niejasna, chociaż kilka serii przypadków sugeruje możliwe korzyści. II Leki stabilizujące TTR 1. Tafamidis Tafamidis jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym przyjmowanym doustnie (20 mg raz na dobę) o wysokim powinowactwie do TTR, powodującym stabilizację tetrameru TTR. Pierwsze kluczowe randomizowane badanie porównujące tafamidis do placebo u 128 pacjentów z ATTR-PN Val30Met nie wykazało odpowiedzi na leczenie, chociaż skuteczność uzyskano w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem, a także w drugorzędowych punktach końcowych. W przypadku polineuropatii ATTR bez mutacji Val30Met, otwarte 12-miesięczne badanie jednoramienne, w którym wzięło udział 21 pacjentów z ośmioma różnymi mutacjami wykazało progresję PN. Tafamidis nie jest zatwierdzony przez Health Canada w leczeniu ATTRh-PN. 2. Diflunizal Diflunizal (w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę) znacząco zmniejszał progresję choroby w ATTRh-PN, chociaż badania są obciążone ograniczeniami takimi jak wysokie wskaźniki rezygnacji, a także przeszczepienie wątroby i zdarzenia niepożądane. Diflunizal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, dlatego jego stosowanie jest ograniczone ze względu na działania niepożądane, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia czynności nerek i małopłytkowość. Wskazywano również na istnienie obaw dotyczących pogorszenia niewydolności serca, jednak ostatnie badania sugerują bezpieczeństwo i potencjalne korzyści w ATTR-CM. Diflunizal jest stosunkowo niedrogi, ale nie jest powszechnie dostępny w Kanadzie i nie został zatwierdzony w leczeniu ATTRh-PN. 3. Rozwój leków stabilizujących TTR Niektóre nowe stabilizatory TTR, takie jak 3-galusan epigallokatechiny, CHF5074 i AG10, zostały ocenione w kilku retrospektywnych, przedklinicznych i klinicznych badaniach, wykazując obiecujące wyniki, chociaż kliniczne dowody skuteczności w polineuropatii w przebiegu ATTRh nie zostały jeszcze osiągnięte. Inhibitory metylotransferazy katecholowej i tolkapon wykazały właściwości stabilizujące TTR, a jego

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

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	bezpieczeństwa. Inotersen jest podawany podskórnie i wymaga ścisłego monitorowania poziomu płytek krwi i czynności nerek w celu zarządzania ryzykiem ciężkiej małopłytkowości i/lub kłębuszkowego zapalenia nerek. W wyborze terapii należy wziąć pod uwagę dostępność, drogę podania i częstotliwość leczenia, a także charakterystykę pacjenta lub formalne przeciwwskazania. Zarówno inotersen, jak i patisyran zostały zatwierdzone przez Health Canada do stosowania w ATTRh-PN. <u>Zespół cieśni nadgarstka (ZCN)</u> W chwili obecnej nie przeprowadzono badań porównawczych dotyczących leczenia zespołu cieśni nadgarstka związanego z ATTRh i idiopatycznego ZCN. Niejasne pozostaje także ryzyko nawrotu ZCN u pacjentów z ATTRh po dekompresji kanału nadgarstka. W badaniu histopatologicznym stwierdzono odkładanie amyloidu w pochewkach ścięgniastych u 9 z 35 pacjentów z nawracającym ZCN (nawrót objawów 6 miesięcy po pierwszym uwolnieniu kanału nadgarstka). U siedmiu z nich wykazano obecność TTR, chociaż nie było dowodów na występowanie amyloidozy układowej. Sugeruje to, że amyloidozę może być czynnikiem ryzyka nawrotu choroby po uwolnieniu ZCN, chociaż nie jest to specyficzne dla amyloidozy TTR. Długoterminowa obserwacja 10 pacjentów z odkładaniem amyloidu w błonie maziowej/więzadłach, z których sześciu wykazało obecność TTR (w tym dwóch z ATTRh), potwierdziła złagodzenie objawów po operacji. W związku z tym chirurgiczne uwolnienie kanału nadgarstka jest nadal wskazane w populacji pacjentów z ATTRh, chociaż ryzyko nawrotu może być zwiększone. <u>Podsumowanie rekomendacji - terapia:</u> • Inotersen i patisyran są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu zatrzymania progresji neuropatii i zmniejszenia zaawansowania PN we wczesnym i późnym stadium ATTRh-PN. • Biorąc pod uwagę znaczące powikłania okołoperacyjne i wymóg dożywotniej immunosupresji, ortotopowe przeszczepy wątroby nie powinny być już stosowane jako terapia pierwszego rzutu. • U pacjentów z ATTRh-PN zaleca się konwencjonalne leczenie ZCN, z wczesną operacją uwalniającą.
ISA 2022	I Leczenie objawowe ATTRv 1. Ból neuropatyczny W leczeniu bólu neuropatycznego terapiami pierwszego rzutu są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, takie jak duloksetyna (60-120 mg, raz na dobę), wenlafaksyna (150-225 mg, raz na dobę), gabapentynoidy jak gabapentyna (300-3600 mg/dobę, trzy razy dziennie) i pregabalina (50-600 mg/dobę, dwa razy dziennie). Leki te należy stosować przez okres od czterech do sześciu tygodni, w tym przez dwa tygodnie w maksymalnej tolerowanej dawce. Do leczenia drugiego

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	rzutu zalicza się słabe opioidowe leki przeciwbólowe, takie jak tramadol (200-400 mg/dobę) i tapentadol (50-600 mg/dobę), a także leki miejscowe (np. plastry z lidokainą 5% i plastry z kapsaicyną 8%). Jako leki trzeciego rzutu stosuje się silne opioidy, takie jak morfina (10-120 mg/dobę), oksykodon (10-120 mg/dzień) i doustny metadon (5-10 mg/dobę). 2. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Objawy opóźnionego opróżniania żołądka (wczesne uczucie sytości, uczucie pełności po posiłku, wzdęcia, nudności, wymioty i utrata masy ciała) można zminimalizować poprzez zmianę diety, w tym spożywanie posiłków o małej objętości z niską zawartością rozpuszczalnego błonnika i tłuszczu. Dodatkowo można zastosować leczenie farmakologiczne z prokinetykami np. erytromycyną (50-250 mg/dobę, trzy razy dziennie) lub domperidonem (10 mg dwa razy dziennie). W przypadku ostrych ataków nawracających wymiotów pomocne mogą być krótkie cykle podawania metoklopramidu (IV lub IM) z suplementacją elektrolitów i płynów. Pacjenci z uporczywymi zaparciami mogą skorzystać z osmotycznych środków przeczyszczających i glikolu polietylenowego. Nowsze środki, takie jak linaklotyd, lubiproston i prukalopryd mogą być stosowane, gdy środki przeczyszczające zawiodły. Biegunka, ciągła lub naprzemienna z zaparciami może być leczona miesięcznymi cyklami ryfaksyminy w dniach 1-7, a następnie probiotykami. Dodatkowo na żądanie można stosować opioidy przeciwbiegunkowe, tj. loperamid. Oktreotyd lub nalewkę z opium można podawać pacjentom z przewlekłą biegunką oporną na loperamid. Jeśli leczenie farmakologiczne biegunki nie powiedzie się, pozostałą opcją jest stomia. 3. Zajęcie serca Leczenie wspomagające u pacjentów z niewydolnością serca można prowadzić za pomocą małych dawek diuretyków pętlowych (tj. furosemidu) lub antagonistów receptora mineralokortykoidowego (tj. spironolaktonu lub eplerenonu) w przypadku nieskuteczności diuretyków pętlowych. W przypadku braku wyraźnych przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie beta-blokerów i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny, zaczynając od niskich dawek, z powolnym zwiększaniem dawki i ścisłym monitorowaniem. W przypadku zaburzeń rytmu można zastosować leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub nowymi doustnymi antykoagulantami. Stymulacja serca jest stosowana głównie w przypadku znacznej bradykardii i niektórych rodzajów bloków przedsionkowo-komorowych spowodowanych zajęciem tkanki mięśnia sercowego. Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD) nie jest wskazany, ponieważ nagła śmierć sercowa w kardiomiopatii ATTR może wynikać z dysocjacji elektromechanicznej lub arytmii niepodatnych na ICD. 4. Niedociśnienie ortostatyczne

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	W przypadku pacjentów z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym korzystne mogą okazać się środki nefarmakologiczne, takie jak pończochy uciskowe, usunięcie czynników wpływających na pogorszenie stanu pacjenta np. leków o działaniu hipotensyjnym (tj. tamsulosyny, karwedilolu, klonidyny, tyzanidyny, azotanów, cytrynianu sildenafilu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych) oraz zwiększenie spożycia wody. Leczenie farmakologiczne obejmuje leki takie jak midodryna (2,5-10 mg doustnie, trzy razy dziennie) lub droksydopa (100-600 mg doustnie, trzy razy dziennie) lub niespecyficzne leczenie fludrokortyzonem (0,1-0,2 mg, raz na dobę), którego należy unikać w przypadku zastoinowej niewydolności serca lub oktreotydem (12,5-25 µg, do 1-3 razy/dobę). 5. Zajęcie narządu wzroku W leczeniu amyloidozy ocznej stosuje się lubrykację gałki ocznej, witrektomię lub trabekulektomię. Zaleca się ściśle monitorowanie zajęcia oczu u pacjentów z mutacjami TTR. 6. Niewydolność nerek U pacjentów z zajęciem nerek z niedokrwistością normocytową/normochromiczną można zastosować erytropoetynę lub dożylne podawanie żelaza. Hemodializa jest metodą terapeutyczną w schyłkowym stadium choroby nerek. II Terapie modyfikujące przebieg choroby Główne strategie terapeutyczne w amyloidozie ATTR obejmują: • zahamowanie syntezy amyloidogennej TTR: przeszczepienie wątroby, siRNA, ASO i CRISPR/Cas9, • stabilizację natywnej struktury tetramerowej TTR: diflunizal, tafamidis i AG10, • usuwanie amyloidu ATTR i/lub nieprawidłowo sfałdowanych form TTR: terapia przeciwciałami. 1. Transplantacja wątroby Przeszczepienie wątroby jako metoda leczenia charakteryzuje się obecnie najdłuższym okresem obserwacji, ponad 20 lat, u pacjentów z ATTRv z polineuropatią. W Sztokholmie, gdzie w 1990 roku przeprowadzono pierwszą transplantację wątroby z powodu ATTRv, utworzono Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR), którego celem jest gromadzenie danych dotyczących wyników procedury i zdefiniowanie możliwych czynników predykcyjnych informujących, kiedy należy przeprowadzić przeszczepienie wątroby, a kiedy leczenie nie jest zalecane. Wczesne dane były związane głównie z wariantem Val30Met i wskazywały, że transplantacja wątroby umożliwia zatrzymanie postępu choroby u większości pacjentów. Później zaobserwowano, że późny początek ATTRv (po 50. roku życia),

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	szczególnie u pacjentów płci męskiej z wpływa na mniej korzystne rokowanie po przeszczepie wątroby. Rokowanie po transplantacji różni się także w zależności od mutacji – pacjenci z Val30Met wykazują lepsze przeżycie w porównaniu z pacjentami z mutacjami innymi niż Val30Met. Wskaźnik mBMI przekraczający 700 i czas trwania choroby przed przeszczepieniem wątroby <7 lat również były wczesnymi pozytywnymi czynnikami prognostycznymi. Transplantacja wątroby nie jest skuteczna w przypadku gromadzenia złogów w gałce ocznej i oponach mózgowo-rdzeniowych, ponieważ przeszczepienie wątroby zastępuje jedynie większość pozamózgowej produkcji TTR. Należy zauważyć, że wraz z wprowadzeniem potencjalnie skutecznych leków farmakoterapeutycznych, liczba przeszczepień wątroby systematycznie spadała. 2. Diflunizal Diflunizal, zatwierdzony przez FDA generyczny niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), jest jednym z dwóch stabilizatorów tetrameru TTR, które w randomizowanych badaniach klinicznych okazały się skuteczne w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRh. Badacze z The Scripps Research Institute wykazali, że diflunizal stabilizuje TTR poprzez zajmowanie miejsca wiązania tyroksyny w krążących tetramerach TTR, co zapobiega uwalnianiu i niewłaściwemu fałdowaniu monomerów, a tym samym uniemożliwia powstawanie fibryli amyloidowych. Do międzynarodowego, randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo zakwalifikowano 130 pacjentów z polineuropatią ATTRh z różnymi stopniami uszkodzenia nerwów (>30% wymagających laski, kul lub wózka inwalidzkiego) i mutacjami genu TTR (45% mutacji innych niż Val30Met). W badaniu zastosowano ilościową skalę neurologiczną (NIS+7) uprzednio zwalidowaną w polineuropatii cukrzycowej. Diflunizal hamował progresję neuropatii w ciągu 24 miesięcy o 69%, jednocześnie poprawiając psychiczną i fizyczną jakość życia. 29% pacjentów leczonych diflunizalem wykazywało całkowitą stabilność neurologiczną w pomiarach NIS+7 w ciągu dwóch lat. U pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania, diflunizal w dawce 250 mg dwa razy na dobę był dobrze tolerowany w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej/blokerem pompy protonowej lub bez niego. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem diflunizalu doprowadziły do odstawienia badanego leku tylko u 4/64 (6%) leczonych pacjentów (niewydolność serca, krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności i jaskra) w porównaniu z 2/66 (3%) w grupie placebo (ból głowy i niewydolność nerek). Kontrolne badania nerek przeprowadzane były po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach leczenia. Zdarzenia niepożądane ze strony nerek i przewodu pokarmowego były statystycznie nierozróżnialne pomiędzy grupami leczenia. Podsumowując, diflunizal pozostaje niedostatecznie wykorzystywanym stabilizatorem tetrameru TTR o właściwościach modyfikujących przebieg

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	choroby u pacjentów z ATTRh przebiegającą z polineuropatią. Korzyści ze stosowania stabilizatorów białka TTR u pacjentów otrzymujących także leki wyciszające gen TTR pozostają nieudowodnione. 3. Tafamidis Tafamidis jest małą cząsteczką opracowaną w celu stabilizacji TTR, ponieważ wiąże się konkurencyjnie z jednym z miejsc wiązania tyroksyny w tetramerze. Rozwój kliniczny leku tafamidis obejmował podwójnie zaślepienie badanie RCT, w którym porównywano tafamidis w dawce 20 mg podawany doustnie z placebo (1:1) przez 18 miesięcy u pacjentów z wczesną postacią choroby i mutacją Val30Met. W badaniu nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic między grupami w wynikach dla dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych - zmianie wyniku NIS-LL od wartości wyjściowej i zmianie wyniku Norfolk od wartości wyjściowej w populacji ITT. Jednak w populacji EE znacznie więcej pacjentów leczonych tafamidisem niż pacjentów otrzymujących placebo wykazało zmianę NIS-LL (60,0% vs. 38,1%; $p=0,041$), a pacjenci leczeni tafamidisem mieli lepiej zachowaną TQOL (0,1 vs. 8,9; $p=0,045$). Wykazano także istotne różnice na korzyść tafamidisu w kilku drugorzędowych punktach końcowych. TTR ustabilizował się u 98% pacjentów leczonych tafamidisem i 0% pacjentów otrzymujących placebo ($p=0,0001$). Zdarzenia niepożądane były podobne w obu grupach. Wyniki te umożliwiły zatwierdzenie tafamidisu w Europie w 2011 r., a następnie w kilku krajach Azji i Ameryki Południowej. Rekomenduje się codzienne przyjmowanie 20 mg leku w celu zatrzymania lub zmniejszenia progresji neuropatii u objawowych pacjentów w stadium I (w pełni ambulatoryjnych) z dziedziczną ATTR z dowolną mutacją. Oprócz kluczowego podwójnie zaślepienia badania klinicznego, jedno mniejsze otwarte badanie obejmowało 21 pacjentów z ośmioma różnymi mutacjami, których obserwowano przez ponad rok. Wyniki były trudne do zinterpretowania, ponieważ nie było ramienia kontrolnego - stabilizację TTR, będącą głównym kryterium oceny, potwierdzono we wszystkich mutacjach, jednak wszyscy pacjenci wykazywali progresję choroby, niemożliwą do sklasyfikowania ze względu na brak grupy kontrolnej. Ocena długotrwałego leczenia tafamidisem (do 6 lat) u portugalskich pacjentów w stadium I z mutacją Val30Met wykazała, że pacjenci z wczesną postacią choroby ($NIS \leq 10$) i kobiety wykazywały najlepszą odpowiedź na leczenie z przedłużoną i całkowitą stabilizacją choroby. U niektórych pacjentów z gorszą odpowiedzią na leczenie stwierdzono niskie stężenie tafamidisu we krwi po roku leczenia, co może wskazywać na potrzebę dostosowania dawki leku. We wszystkich badaniach, w których tafamidis był podawany w dawce 20 mg nie stwierdzono istotnych problemów w kwestii bezpieczeństwa. Wykazano, że tafamidis jest obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym i w cieple szklistym pacjentów poddanych witrektomii. Stężenie tafamidu w

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	oku było znikome, jednak stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym może być wystarczające do ustabilizowanie mniejszej ilości TTR. Konieczne są dalsze badania laboratoryjne i ocena kliniczna, aby dowiedzieć się, czy tafamidis może być przydatny w zapobieganiu lub leczeniu zajęcia OUN. Podsumowując, tafamidis jest lekiem bezpiecznym i łatwym w stosowaniu, dla pacjentów i lekarzy. Jest użytecznym lekiem stosowanym w leczeniu pacjentów z polineuropatią w bardzo wczesnym stadium zaawansowania, zwłaszcza u pacjentów z amyloidozą w wariantcie Val30Met o wczesnym początku. 4. Interferujące RNA Progresja polineuropatii po przeszczepieniu wątroby w dziedzicznej amyloidozie TTR z powodu odkładania się TTRwt w istniejących złogach amyloidu sprawiła, że konieczne stało się opracowanie leczenia zdolnego do blokowania wytwarzania w wątrobie zarówno zmutowanego, jak dzikiego typu TTR. Patisyran wykorzystuje endogenne mechanizmy komórkowe do kontrolowania ekspresji genów, w którym małe interferujące RNA (siRNA) związane z kompleksem wyciszającym indukowanym przez RNA (RISC) pośredniczą w rozszczepianiu mRNA, zarówno w ATTRv, jak i ATTRwt. W badaniu III fazy APOLLO A 225 pacjentów z polineuropatią ATTRv z 39 wariantami TTR przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej dożylny patisyran (0,3 mg/kg) lub placebo raz na trzy tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyników mNIS+7 po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych. Inne oceny obejmowały kwestionariusz Norfolk QOL-DN, 10-MWT, punktację COMPASS31 i mBMI. Średni wynik mNIS+7 na początku badania wyniósł 80,9 w grupie patisyranu i 74,6 w grupie placebo. Średnia zmiana po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych obliczona metodą najmniejszych kwadratów w grupie leku i placebo wyniosła odpowiednio -6,0 i 28,0 ($p < 0,001$). Średni wyjściowy wynik Norfolk QOL-DN wyniósł 59,6 w grupie patisyranu i 55,5 w grupie placebo, a średnia zmiana po 18 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -6,7 w porównaniu z 14,4 ($p < 0,001$). Efekt leczenia był istotny we wszystkich podgrupach, niezależnie od NIS, wariantu mutacji, wieku i stadium choroby. Klinicznie, istotne punkty końcowe – 10-MWT, COMPASS31 i Norfolk QOL – poprawiły się w porównaniu z wartością wyjściową, a wynik niepełnosprawności RODS pozostał stabilny. W grupie patisyranu zmniejszenie stężenia TTR w surowicy było szybkie i utrzymywało się na poziomie 81% przez okres 18 miesięcy. Częste działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, a te występujące częściej w przypadku patisyranu niż w przypadku placebo obejmowały obrzęki obwodowe i reakcje związane z infuzją. Podczas badania nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych pacjentów leczonych

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	patisyranem. Nie stwierdzono także żadnego zgonu związanego ze stosowaniem patisyranu. Do wieloośrodkowego, otwartego badania przedłużonego (OLE) włączono pacjentów, którzy ukończyli badanie III fazy APOLLO i tolerowali badany lek. Zakwalifikowani pacjenci otrzymywali patisyran w dawce 0,3 mg/kg w infuzji dożylniej co trzy tygodnie. Po 12 miesiącach średnia ocena mNIS+7 poprawiła się w stosunku do ogólnej populacji OLE w grupie APOLLO-placebo i utrzymała się w stosunku do wartości wyjściowych badania macierzystego (APOLLO-patisyran). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem były reakcje związane z infuzją. Częstość zgonów była wyższa w grupie APOLLO-placebo (27%) niż w grupie APOLLO-patisyran (7%). Utrzymujące się zmniejszenie średniego stężenia TTR w surowicy zaobserwowano w grupie APOLLO-placebo po leczeniu patisyranem, ze średnim procentowym zmniejszeniem TTR o 78,7% w 6 miesiącu. Stężenie TTR utrzymało się w przypadku grupy APOLLO-patisyran. Wutrisyran to eksperymentalny lek RNAi drugiej generacji, który podobnie jak patisyran, zawiera siRNA, którego celem fragment mRNA TTR, który jest jednakowy w obrębie TTR typu dzikiego i wszystkich znanych wariantów zmutowanego TTR. W randomizowanym, pojedynczo zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy I, z pojedynczą rosnącą dawką, oceniano farmakodynamikę, farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa wutrisyranu podawanego podskórnie (5-300 mg) zdrowym ochotnikom (n=80). Podczas leczenia wutrisyranem uzyskano silną i trwałą redukcję TTR zależną od dawki, przy średniej maksymalnej redukcji TTR o 57-97%, utrzymującej się przez 90 dni po podaniu leku. 5. Oligonukleotydy antysensowne Terapia ATTR z wykorzystaniem technologii oligonukleotydów antysensownych (ASO), w celu zmniejszenia syntezy białka prekursorowego amyloidu TTR w wątrobie, została opracowana w 2000 r. Podstawą jest zniszczenie mRNA białka za pomocą krótkich oligomerów nukleotydowych zaprojektowanych do wiązania się z mRNA zgodnie z mechanizmem Watsona-Cricka. W przypadku TTR związki ASO, które wiążą się z nieulegającym translacji fragmentem TTR, aktywują RNazę H1 w celu degradacji mRNA TTR i zmniejszenia translacji. Opracowywanie terapeutycznego ASO specyficznego dla ludzkiego TTR rozpoczęło się od stworzenia modelu myszy transgenicznej ludzkiego ATTR Ile84Ser. Umożliwiło to wykazanie, że ASO specyficzne dla TTR może zmniejszać wytwarzanie TTR w ludzkiej wątrobie. Doprowadziło to do badań bezpieczeństwa na ludziach i późniejszych badań kontrolowanych placebo na pacjentach ATTRv, które wykazały bardzo istotne wyniki w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych

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

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	Analiza wieloczynnikowa wykazała, że mBMI, wiek początku choroby (<50 lat), czas trwania choroby przed przeszczepieniem i typ mutacji TTR (Val30Met vs inne) stanowią niezależne i istotne czynniki wpływające na przeżycie pacjentów, tj. lepsze rokowanie obserwuje się u pacjentów z mutacją Val30Met o wczesnym początku i krótkim czasie trwania choroby. Ponadto w dużym badaniu kohortowym obejmującym 215 pacjentów, których obserwowano przez okres 18 lat, zidentyfikowano pięć negatywnych czynników predykcyjnych dla przeżycia po przeszczepieniu wątroby: stopień niepełnosprawności polineuropatii nie mniejszy niż III, niedociśnienie ortostatyczne, klasa NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>) większa niż I, czas QRS co najmniej 120 ms i pogrubienie przegrody międzykomorowej. Dla wielu pacjentów przeszczepienie wątroby nie jest łatwo dostępne. Członkowie ATTReuNET zgłosili, że średni czas oczekiwania wynosi do 1 roku we Francji, Hiszpanii, Włoszech i Szwecji, a do 2-3 lat w przypadku pacjentów w Niemczech, Holandii, Portugalii i na Cyprze (przeszczep wątroby nie jest wykonywany w Turcji). Transplantacja wątroby usuwa główne źródło zmutowanego TTR, jednak mimo to nie zapobiega postępowi choroby serca, ponieważ TTR typu dzikiego może w dalszym ciągu tworzyć złogi amyloidu w sercu, w związku z czym uzasadnione jest ciągłe monitorowanie układu sercowego, ponieważ u niektórych pacjentów po operacji może rozwinąć się blok przedsionkowo-komorowy lub kardiomiopatia naciekowa. U wybranych pacjentów z mutacjami innymi niż Val30Met i kardiomiopatią można zalecić łączny przeszczep serca i wątroby. Ponadto, zmiany w oku i ośrodkowym układzie nerwowym często postępują i/lub pojawiają się po przeszczepieniu wątroby w wyniku lokalnej syntezy zmutowanego TTR w nabłonku siatkówki i splocie naczyniowym. II Tafamidis Tafamidis to lek, który spowalnia postęp amyloidogenezy TTR poprzez stabilizację zmutowanego tetrameru TTR, zapobiegając w ten sposób jego dysocjacji na monomery oraz amyloidogenne i toksyczne produkty pośrednie. Tafamidis jest obecnie wskazany w Europie w leczeniu amyloidozy TTR u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią w I stopniu zaawansowania w celu opóźnienia postępu obwodowych zaburzeń neurologicznych. W 18-miesięcznym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu pacjentów z Val30Met TTR-FAP o wczesnym początku, tafamidis wiązał się z o 52% mniejszym pogorszeniem stanu neurologicznego ($p=0,027$), zachowaniem funkcji nerwów i stabilizacją TTR w porównaniu z placebo. Różnica wyników NIS-LL nie była istotna statystycznie (45,3% w grupie tafamidisu w porównaniu z 29,5% w grupie placebo; $p=0,068$). Analogiczną sytuację zaobserwowano w przypadku pomiaru jakości życia. Trwające 12 miesięcy, otwarte badanie przedłużone wykazało, że zmniejszony odsetek pogorszenia stanu neurologicznego związanego ze stosowaniem tafamidisu utrzymywał się przez 30 miesięcy, przy czym wcześniejsze rozpoczęcie leczenia tafamidem wiązało się z lepszymi wynikami leczenia ($p=0,0435$).

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	W otwartym badaniu z udziałem pacjentów z Val30Met TTR-FAP o późnym początku i zaawansowanym stadium (wynik w skali NIS-LL>10, średni wiek 56,4 lat) wykazano, że pomimo 12 miesięcy leczenia tafamidisem, u pacjentów wystąpiła progresja choroby pod kątem wyników NIS-LL i stopnia niepełnosprawności. Pogorszenie neuropatii nastąpiło u 20% pacjentów, a u 22% wystąpiło niedociśnienie ortostatyczne. Tafamidis jest skuteczny nie tylko u pacjentów wykazujących mutację Val30Met. Udowodniono również skuteczność w zakresie stabilizacji TTR u pacjentów z mutacjami innymi niż Val30Met przez okres 12 miesięcy. Chociaż wykazano, że tafamidis jest bezpieczny w stosowaniu u pacjentów z TTR-FAP, należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (np. biegunka, nietrzymanie stolca). III Diflunizal Diflunizal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), który podobnie jak tafamidis spowalnia tempo amyloidogenezy, zapobiegając dysocjacji i nieprawidłowemu fałdowaniu zmutowanego tetrameru TTR. Zgłaszano przypadki stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi u pacjentów w I i II stadium choroby, ponieważ diflunizal nie był wcześniej zarejestrowany do leczenia TTR-FAP. Dowody na skuteczność kliniczną diflunizalu w leczeniu TTR-FAP pochodzą z kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego, 24-miesięcznego badania z udziałem 130 pacjentów z klinicznie potwierdzoną neuropatią obwodową lub autonomiczną. Pogorszenie wyników w skali NIS było znacznie bardziej wyraźne u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentami przyjmującymi diflunizal ($p=0,001$). Pomiar jakości życia również wykazały znaczącą poprawę wśród pacjentów leczonych diflunizalem ($p=0,001$). Należy zauważyć, że o 50% więcej pacjentów otrzymujących placebo wycofało się z badania w powodu postępu choroby, zaawansowanego stadium choroby i różnych mutacji. W retrospektywnej analizie stosowania diflunizalu u pacjentów z TTR-FAP, 57% uczestników przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Wnioski na temat bezpieczeństwa diflunizalu w TTR-FAP będą zależały od wyników dalszych badań nad działaniami niepożądanymi ze strony układu krążenia i nerek związanymi ze stosowaniem NLPZ. IV Leczenie objawowe Leczenie objawów związanych z neuropatią czuciowo-ruchową i dysfunkcjami układu autonomicznego należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu i dostosować je do indywidualnych potrzeb pacjenta. Leczenie objawowe może obejmować leki przeciwbólowe, leki przeciwbiegunkowe, leczenie objawowego niedociśnienia ortostatycznego, diuretyki u pacjentów z niewydolnością serca, profilaktyczne wszczepienie rozrusznika w przypadku ciężkich zaburzeń przewodzenia w sercu lub wtrektomii/trabekulektomii w leczeniu odpowiednio amyloidozy ocznej lub jaskry.

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	V Nowe terapie: a) małe interferujące RNA, b) oligonukleotydy antysensowne, c) doksycyklina/TUDCA, d) immunoterapia. <pre> graph TD A[Objawowa TTR-FAP] --> B[Pacjenci <50 r.z. bez przeciwwskazań do przeprowadzenia transplantacji wątroby^a] A --> C[Pacjenci >50 r.z. lub z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia transplantacji wątroby^a] B --> D[Stadium I^b] B --> E[Stadium II^c] B --> F[Ciężka nefropatia] B --> G[Ciężka kardiomiopatia] C --> H[Stadium I^b] C --> I[Stadium II^c] D --> J[Tafamidis] E --> K[Protokół badania klinicznego/ diflunisal^d] F --> L[Połączone przeszczepienie nerki i wątroby] G --> M[Połączone przeszczepienie serca i wątroby] H --> N[W przypadku progresji choroby] I --> O[Protokół badania klinicznego/ diflunisal^d] N --> P[Transplantacja wątroby] </pre> ^a Przeciwwskazania obejmują: aktywny i niekontrolowany nowotwór; wiek >50 lat dla mężczyzn i >70 lat dla kobiet, z wyjątkiem Włoch (wiek >65 lat); mBMI poniżej 800 kg/m² g/l; niektóre mutacje TTR inne niż Val30Met; niewydolność serca. ^b Stadium I: możliwe chodzenie bez pomocy. ^c Stadium II: konieczna pomoc przy chodzeniu. ^d Protokół badania klinicznego dla oligonukleotydów antysensownych, siRNA, kombinacji doksycykliny i kwasu tauroursodeoksycholowego; diflunisal off-label.
OJRD 2013	I Transplantacja wątroby Ortotopowe przeszczepienie wątroby usuwa około 95% produkcji zmutowanego wariantu TTR i może spowolnić lub zatrzymać postęp choroby. W większości krajów transplantacja wątroby jest wykonywana przy użyciu narządów od zmarłych dawców, ale w Japonii częściej wykorzystuje się tkankę wątroby od żywych dawców. Przeszczepienia wątroby w leczeniu TTR-FAP są zgłaszane przez ośrodki uczestniczące w projekcie tworzenia rejestru <i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry</i> (FAPWTR). Funkcja nerwów rzadko ulega poprawie po udanym przeszczepieniu wątroby; może jednak wystąpić zmniejszenie zaburzeń autonomicznych. Powszechnie uważa się, że najlepsze wyniki osiągane są, gdy transplantacja jest

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	wykonywana u młodych pacjentów, u których choroba nie jest zaawansowana. Warto zauważyć, że niektórzy pacjenci nie odczuwają poprawy jakości życia (QOL), mimo że progresja ich choroby została zatrzymana, a przeżywalność poprawiona. Aby pacjent kwalifikował się do przeszczepienia wątroby, konieczne jest udowodnienie występowania TTR-FAP za pomocą testów genetycznych, uprzednie przeprowadzenie biopsji złogów amyloidu oraz występowanie objawów wczesnego stadium TTR-FAP. Transplantacja wątroby w późniejszych stadiach choroby (np. PND w stadium II lub III) może wiązać się z wystąpieniem postępującej kardiomiopatii amyloidowej lub neuropatii, co skłania wielu ekspertów do zalecania przeszczepu wątroby wyłącznie u pacjentów z wczesnym stadium choroby. Długoterminowe obserwacje pacjentów po przeszczepieniu wyraźnie wykazały histopatologiczną regresję złogów amyloidu z ogólnym wskaźnikiem 5-letniego przeżycia wynoszącym >77%. Dane z FAPWTR wskazują, że wskaźnik przeżycia 10-letniego wynosi 74% dla pacjentów z mutacją Val30Met, w porównaniu z 44% dla pacjentów bez mutacji Val30Met. Ponadto niektórzy pacjenci nadal wykazują progresję choroby po transplantacji wątroby. Coraz więcej dowodów wskazuje, że u pacjentów z TTR-FAP ze znacznym naciekiem amyloidu w sercu lub nerwach może wystąpić progresja choroby po operacji z powodu odkładania się dzikiego typu TTR na istniejącym amyloidzie zmutowanego TTR. Pacjenci po przeszczepieniu muszą przyjmować leki immunosupresyjne do końca życia. Na rokowanie po transplantacji wątroby wpływa wiele czynników, w tym właściwości poszczególnych wariantów TTR, stan odżywienia, wiek oraz nasilenie neuropatii i zajęcie serca. <u>Połączony przeszczep serca i wątroby</u> Zaburzenia kardiologiczne stanowią główne zdarzenia niepożądane u pacjentów poddawanych ortotopowemu przeszczepowi wątroby z powodu TTR-FAP. Powikłania sercowo-naczyniowe odpowiadają za około 39% zgonów po przeszczepieniu wątroby, z czego prawie połowa występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Co więcej, choroba serca może postępować nawet po udanej transplantacji wątroby, zwłaszcza u pacjentów z mutacjami innymi niż Val30Met, z powodu odkładania się włókien TTR typu dzikiego na istniejących wcześniej złogach amyloidowych. U niektórych pacjentów może to stanowić uzasadnienie dla przeprowadzenia procedury połączonego przeszczepienia serca i wątroby. Głównym wskazaniem do tej procedury jest ciężka niewydolność serca spowodowana kardiomiopatią u pacjenta bez zaawansowanych zmian neurologicznych. Jest to także opcja terapeutyczna dla pacjentów dotkniętych mutacjami innymi niż Val30Met, którzy są kandydatami do transplantacji wątroby i u których na podstawie badania echokardiograficznego rozpoznano kardiomiopatię, nawet przy braku poważnych objawów sercowo-naczyniowych. II Farmakoterapia 1. Tafamidis

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	Tafamidis jest lekiem modyfikującym przebieg choroby, który stabilizuje TTR. Ogranicza on dysocjację natywnego tetrameru TTR na monomery, co jest krytycznym etapem tworzenia fibryli, hamując tym samym tworzenie się włókien amyloidowych. Kluczowe badanie fazy 2/3 wykazało, że tafamidis był dobrze tolerowany, i chociaż pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności (odpowiedź na leczenie w 18. miesiącu, mierzone za pomocą NIS-LL i Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) nie zostały osiągnięte, całość wyników sugerowała, że tafamidis może spowolnić progresję u pacjentów z chorobą w stadium I. Chociaż badanie obejmowało tylko pacjentów w wieku od 18 do 75 lat, nie ma ograniczeń wiekowych dla rozpoczęcia leczenia tafamidisem. Dane wskazują, że tafamidis jest dobrze tolerowany u pacjentów z chorobą w stadium I, jednak mogą wystąpić działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego oraz zakażenia dróg moczowych i pochwy. Tafamidis ma oznaczenie leku sierocgo dla TTR-FAP w Stanach Zjednoczonych i Europie. W 2011 r. Europejska Agencja Leków zatwierdziła tafamidis do stosowania w Europie u pacjentów na wczesnym etapie TTR-FAP (etap I) z mutacją Val30Met i mutacjami innymi niż Val30Met. FDA zażądała dodatkowych danych klinicznych w drugim badaniu klinicznym przed rozważeniem zatwierdzenia w Stanach Zjednoczonych. Nie ma danych dotyczących leczenia pacjentów w stadium II lub III TTR-FAP lub tych, którzy cierpią na rodzinną kardiomiopatię amyloidową. Tacy pacjenci powinni otrzymywać tafamidis w ramach protokołu badania klinicznego. 2. Diflunizal Diflunizal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który stabilizuje tetramery TTR in vitro, zapobiegając uwalnianiu monomerów TTR i tworzeniu przez nie włókien amyloidowych. Badanie fazy 1 wykazało, że niskie dawki diflunizalu stabilizowały tetramery TTR bez toksyczności. U pacjentów leczonych diflunizalem występuje niskie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzeń czynności nerek lub retencji płynów, dlatego selekcja pacjentów i nadzór nad zdarzeniami niepożądanymi są ważnymi elementami leczenia. 3. ALN-TTR01 i ALN-TTR02 (patisyran) ALN-TTR01 i ALN-TTR02 są lekami opartymi na interferującym RNA zaprojektowanymi w celu tłumienia ekspresji białka TTR i zapobiegania powstawaniu amyloidu. ALN-TTR01 wykorzystuje nanocząsteczkę lipidową pierwszej generacji. Badania ALN-TTR01 u myszy transgenicznych z TTR-FAP wykazały zarówno zapobieganie powstawaniu złogów TTR, jak i ich regresję w tkankach obwodowych. Pojedyncza dawka leku skutkuje szybkim, zależnym od dawki i trwałym obniżeniem poziomu TTR w surowicy u pacjentów z Val30Met TTR-FAP. 4. ISIS-TTRRx

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	ISIS-TTRRx to terapia z wykorzystaniem ASO, która hamuje ekspresję mRNA TTR. Badanie fazy 1 wykazało zależną od dawki redukcję TTR u zdrowych pacjentów bez istotnych zdarzeń niepożądanych. 5. Doksy cyklina/TUDCA Połączone stosowanie doksy cykliny – antybiotyku, który zakłóca tworzenie się włókien amyloidu TTR – oraz TUDCA – leku stosowanego u pacjentów z zaburzeniami wątroby, który może zmniejszać niefibrylarne odkładanie się TTR, wykazało synergistyczny wpływ na obniżenie złogów TTR w mysich modelach TTR-FAP. III Postępowanie w zależności od stadium choroby 1. Stadium I • Pacjenci powinni być leczeni objawowo, a ich stan powinien być ustabilizowany. • Wszyscy pacjenci z chorobą w stadium I, niezależnie od mutacji lub wieku, powinni zostać umieszczeni na liście oczekiwania na transplantację wątroby. Młodszy pacjenci z łagodnymi objawami są najlepszymi kandydatami do przeszczepienia. • Jednocześnie pacjenci powinni być leczeni wszelkimi zatwierdzonymi lekami, gdy staną się one dostępne i gdy stan pacjenta spełnia wskazania do stosowania leków. Leki takie jak tafamidis i diflunizal, mogą wydłużać czas od początku choroby do jej progresji. • Aby zakwalifikować się do leczenia, pacjenci z objawami powinni mieć potwierdzoną diagnozę TTR-FAP. Dokumentacja genetyczna, jak również pozytywny wynik biopsji amyloidu będzie wystarczającym potwierdzeniem diagnozy. U pacjentów żyjących na obszarach wysoce endemicznych pod kątem mutacji TTR, u których występują typowe objawy choroby, pozytywny wynik biopsji może nie być wymagany, aby rozważyć leczenie (ze względu na różne miejsca gromadzenia amyloidu, nie u wszystkich pacjentów wynik biopsji będzie dodatni). Jednakże, jeśli biopsja nie wykazała obecności amyloidu, inne rozpoznania takie jak ból z powodu obwodowej neuropatii cukrzycowej, muszą być wykluczone. • Pacjenci z dowodami progresji choroby, u których zastosowano farmakoterapię, powinni zastosować inne opcje leczenia, takie jak przeszczepienie wątroby. • Oceny kontrolne powinny być przeprowadzane średnio co 6 miesięcy przez doświadczonego lekarza w celu wykrycia progresji choroby. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, u których wykryto zajęcie serca. Zestaw narzędzi służących do monitorowania pacjentów powinien być co najmniej zgodny ze

Organizacja, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	wskazaniami THAOS (pełna ocena sensoryczna i motoryczna oraz echokardiografia) i obejmować NIS-LL, mBMI i elektroneuromię. 2. Stadium II Dane sugerujące stosowanie farmakoterapii modyfikującej przebieg choroby u pacjentów z chorobą w stadium II nie są dostępne w chwili obecnej (stan na 2013 rok). Zatwierdzenie tafamidisu do obrotu w Europie jest ograniczone do pacjentów z chorobą w stadium I. Pacjenci we wczesnym stadium II mogą być również brani pod uwagę do przeszczepienia wątroby. 3. Stadium III Chociaż teoretycznie leczenie farmakologiczne pacjentów z chorobą w stadium III może wydłużyć ich życie lub poprawić QOL, nie ma dostępnych danych, które by to potwierdzały. Tacy pacjenci powinni otrzymywać farmakoterapię tylko w ramach badań klinicznych.
NORD 2010	- Istotną rolę pełni leczenie wspomagające – leczenie zastoinowej niewydolności serca, zwracanie uwagi na odżywianie, leczenie neuropatii autonomicznej itp. Ze względu na złożoność choroby zaleca się leczenie w ośrodku z doświadczeniem w terapii amyloidozy lub przynajmniej poddanie pacjenta wstępnej ocenie w takim ośrodku. - Dziedziczną amyloidozę TTR leczy się, jeśli to możliwe, poprzez usunięcie źródła nieprawidłowego TTR. Ponieważ głównym źródłem TTR jest wątroba, przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru u wybranych pacjentów, których choroba nie jest zbyt zaawansowana. W amyloidozie typu dzikiego stosuje się terapię wspomagającą. Trwają badania nad terapiami farmakologicznymi (diflunizal, tafamidis) mającymi na celu stabilizację cząsteczki transtyretyny, a tym samym zapobieganie tworzeniu się amyloidu.

2.11 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania (ATTR-PN), spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.170. Szczegółowe oszacowania populacji przedstawiono w BIA Wainzua.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest eplontersen (Wainzua®) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Szczegółowe dane dotyczące eplontersenu przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące eplontersenu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Wainzua) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Wainzua 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Produkt Wainzua® jest dostępny w opakowaniu: 1 wstrzykiwacz 0,8 ml, kod EAN: 05000456084918, EU/1/24/1875/001.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX21
Substancja czynna	eplontersen
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.
Dawkowanie	Leczenie powinno być przepisywane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową. Zalecana dawka eplontersenu wynosi 45 mg i podaje się ją co miesiąc. Zaleca się suplementację witaminy A w dawce około, ale nie więcej niż 2 500 j.m. do 3 000 j.m. witaminy A na dobę u pacjentów leczonych produktem leczniczym Wainzua. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów. Decyzja o dalszym leczeniu pacjentów, u których choroba postępuje do polineuropatii w 3 stadium zaawansowania, powinna być podjęta przez lekarza na podstawie ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Wainzua kolejną dawkę należy podać tak szybko jak to możliwe. Produkt leczniczy należy podawać w comiesięcznych odstępach licząc od daty podania ostatniej dawki; nie należy podawać podwójnej dawki.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Wainzua jest przeznaczony do podania podskórnego. Produkt leczniczy Wainzua jest dostępny we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym przeznaczonym do jednorazowego użytku. Pierwsze wstrzyknięcie wykonane przez pacjenta lub opiekuna powinno być wykonane pod kierunkiem odpowiednio wykwalifikowanego przedstawiciela fachowego personelu medycznego. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy przeszkolić w podskórnym podawaniu produktu leczniczego Wainzua. Wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony należy wyjąć z lodówki przynajmniej 30 minut przed użyciem i odczekać, aż produkt osiągnie temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem. Nie należy używać innych metod ogrzewania produktu.

	Przed użyciem roztwór należy uważnie obejrzeć. Płyn powinien mieć kolor bezbarwny do żółtego. Nie należy stosować produktu, jeśli przed podaniem produkt będzie mętny, będzie zawierał widoczne cząstki stałe lub będzie przebarwiony. Jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcie samodzielnie, produkt leczniczy Wainzua należy wstrzykiwać w brzuch lub górną część uda. Jeśli opiekun wykonuje wstrzyknięcie, można je także podać w górną część ramienia. Produktu leczniczego Wainzua nie należy wstrzykiwać w skórę posiniaczoną, tkliwą, zaczerwienioną, stwardniałą, pokrytą bliznami lub uszkodzoną oraz należy unikać wstrzykiwania w obszar wokół pępka.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Eplontersen to chimeryczny gapmerowy oligonukleotyd antysensowny (ASO), skoniugowany z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc) i zmodyfikowany 2'-O-2-metoksyetylem z mieszanym szkieletem z diesterowymi internukleotydowymi wiązaniami tiofosforanowymi i fosforanowymi. Koniugat GalNAc umożliwia celowane dostarczenie ASO do hepatocytów. Selekttywne wiązanie eplontersenu z matrycowym RNA (mRNA) transtyretyny (TTR) wewnątrz hepatocytów powoduje degradację zarówno zmutowanego mRNA TTR jak i mRNA TTR typu dzikiego (prawidłowego). To zapobiega syntezie białka TTR w wątrobie, skutkując znacznym zmniejszeniem stężenia zmutowanego białka TTR i białka TTR typu dzikiego wydzielanych w wątrobie do krwiobiegu.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

3.1.1 Status rejestracyjny w Polsce i w innych krajach

W Tab. 22 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Europejska Agencja Leków: 6 marca 2025 r. Numer pozwolenia: EU/1/24/1875/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.
Status leku sierocego	Lek Wainzua® został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach) w dniu 24 stycznia 2022 r. (FDA) i 13 października 2023 r. (EMA), jednak został wycofany z rejestru leków sierocych Unii Europejskiej w listopadzie 2024 r. na wniosek sponsora.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs) tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania eplontersenu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia eplontersenem było zmniejszone stężenie witaminy A (u 97% pacjentów) i wymioty (9% pacjentów).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dotyczą ekspozycji na produkt leczniczy Wainzua u 144 pacjentów z polineuropatią wywołaną przez ATTRv (ATTRv-PN), którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia eplontersenem i którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę eplontersenu. 130 pacjentów ukończyło leczenie eplontersenem do tygodnia 85. łącznie. Średni czas trwania leczenia wyniósł 541 dni (zakres: 57 do 582 dni).

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej kategorii klasyfikacji układów i narządów, preferowane terminy uporządkowano według zmniejszającej się częstości, a następnie według zmniejszającego się ciężkości objawów. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 23. Działania niepożądane zgłoszone w przypadku produktu Wainzua.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie witaminy A	Bardzo często*

* Na podstawie wyników badań laboratoryjnych stężenia witaminy A poniżej dolnej granicy normy podczas badania klinicznego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie eplontersen nie jest refundowany w Polsce (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla eplontersenu

Niniejszy wniosek zakłada refundację eplontersenu 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) - bezpłatny dla pacjenta (100% refundacja). Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej w katalogu B. Oficjalna proponowana cena zbytu netto leku Wainzua® wynosi [REDAKTOWANE] (cena hurtowa brutto: [REDAKTOWANE]), przy czym w ramach instrumentów dzielenia ryzyka Wnioskodawca zobowiązuje się do [REDAKTOWANE]

Propozycje zmian w treści programu lekowego B.170 przedstawiono w rozdziale 7.2, przy czym kryteria włączenia i wyłączenia z programu są takie same, jak dla wutrisyranu.

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Wainzua, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz 0,8 ml: [REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Katalog B: program lekowy 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
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak [REDAKTOWANE]

PLN – polski złoty

Wnioskowane wskazanie dla leku eplontersen jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL Wainzua) - patrz tabela poniżej.

Tab. 25. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.
--	---

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

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

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

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

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

Tab. 26. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant bez RSS.

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

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

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

Wnioskodawca zobowiązuje się do [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tab. 27. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant z RSS.

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

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

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Eplontersen nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT, natomiast odnaleziono rekomendacje AOTMiT dla wutrisyranu i tafamidisu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z polineuropatią w stadium I lub II - patrz tabela poniżej. Wyszukiwanie przeprowadzono 27.10.2025 r.

Tab. 28. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia ATTRv-PN u dorosłych.

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku; Rekomendacja nr 123/2024 z dnia 12 listopada 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD- 10 E85.1)”. <u>Główne argumenty decyzji:</u> • brak długoterminowych badań dotyczących skuteczności ocenianej interwencji; • brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania; • brak efektywności kosztowej (wielokrotnie przekroczony próg efektywności kosztowej określony w ustawie); • wysokie koszty dla płatnika publicznego.	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) w programie lekowym „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Ograniczone dowody naukowe pozwalające na wnioskowanie odnośnie skuteczności, brak finansowania opcji terapeutycznych zalecanych przed wutrisyranem, brak efektywności kosztowej oraz niepewności związane z wielkością populacji.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku; Rekomendacja nr 108/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsułek, kod EAN: 5909990919833, w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Jednocześnie, z uwagi na dużą niepewność populacji leczonych	<u>Rekomendacja</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) we wskazaniu: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Udowodniona skuteczność w porównaniu do leczenia objawowego, korzystny profil bezpieczeństwa, rekomendacje w wytycznych

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	chorych, Rada uważa za zasadne wprowadzenie RSS, polegające na ograniczeniu kwoty przeznaczonej na leczenie tych pacjentów (capping). <u>Główne argumenty decyzji:</u> Stosowanie produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) u chorych z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową stanowi jedyną farmakologiczną opcję terapeutyczną o zadowalająco udokumentowanej skuteczności. Lek przyczynia się do hamowania progresji choroby. Jednocześnie, uzyskiwany, dzięki stosowaniu produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis), efekt terapeutyczny jest stosunkowo niewielki i nieadekwatny do prognozowanych kosztów leczenia tym preparatem, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS [...].	klinicznych, niezaspokojona potrzeba medyczna; rekomendacja pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (poprzez capping) wynika z przekroczenia progu opłacalności oraz wysokich dodatkowych wydatków, pomimo niewielkiej populacji pacjentów.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Wainzua® w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 27.10.2025 r.):

- Wielka Brytania - <https://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au>, <https://www.tga.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Kanada - <https://www.cda-amc.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/>, <https://www.tlv.se/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/>.

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). Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dorosłych z ATTRv-PN.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 27.11.2024	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Rekomendacja pozytywna - eplontersen jest bardziej skuteczny niż placebo; działa porównywalnie z wutrisyranem, przy mniejszych kosztach.
SMC 7.04.2025	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Rekomendacja pozytywna - dodatkowa opcja terapeutyczna wyciszająca gen <i>TTR</i> , pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej.
AWTTC	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Wykluczono z powodu oceny NICE TA1020 - patrz rekomendacja NICE.
NCPE 19.12.2024	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Rekomendacja negatywna z powodu nieodpowiedniej, wnioskowanej ceny leku na podstawie szybkiego przeglądu. Pełny raport HTA nie jest wymagany.
HAS 02.09.2025	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Rekomendacja pozytywna.
NHCI 20.08.2025	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Rekomendacja pozytywna.
G-BA/IQWiG 16.10.2025	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Lek będzie refundowany, przy czym nie ma dowodów na istnienie dodatkowej korzyści terapeutycznej w porównaniu z wutrisyranem.
Australian Government Department of Health, Disability and Ageing	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	W toku. ¹
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CDA-AMC 21.10.2024	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Rekomendacja pozytywna warunkowa - eplontersen można stosować tylko pod okiem doświadczonego specjalisty w leczeniu ATTRv-PN i pod warunkiem obniżenia kosztów do poziomu innych leków stosowanych w leczeniu ATTRv-PN. Eplontersenu nie można stosować w połączeniu z innymi lekami zawierającymi RNAi.

¹ <https://www.tga.gov.au/resources/prescription-medicines-under-evaluation/wainua-astazene-ca-pty-ltd> [dostęp 27.10.2025 r.]

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SBU/TLV 01.10.2025	ATTRv z polineuropatią 1 lub 2 stopnia u dorosłych.	Lek będzie refundowany u chorych, u których wystąpiła progresja podczas leczenia stabilizatorem TTR.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

ATTRv-PN - dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią (ang. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, ATTRv); RNAi - interferujący kwas rybonukleinowy.

4 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

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

4.1 Refundowane technologie medyczne

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 wutrisyran (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, Vutrisyran.

Tab. 30. 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

4.2 Uzasadnienie wyboru komparatora

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu ATTRv brano pod uwagę wytyczne kliniczne, aktualną praktykę kliniczną oraz status refundacyjny technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Według zebranych wytycznych, podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu ATTRv jest leczenie mające na celu modyfikację przebiegu choroby polegające na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunizal) lub leków wyciszających gen *TTR* (wutrisyran, patisyran, inotersen, eplontersen).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, spośród wymienianych w wytycznych klinicznych leków modyfikujących przebieg choroby w analizowanym wskazaniu finansowany jest wutrisyran (Amvuttra®) - program lekowy B.170. Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1). Proponowane kryteria włączenia do programu leczenia eplontersenem są zgodne z aktualną treścią programu lekowego B.170, w związku z czym wutrisyran stanowi odpowiedni komparator dla eplontersenu.

Ponadto, w ramach programu lekowego B.162 finansowany jest tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR. Należy mieć jednak na uwadze, iż wskazania objęte ww. programem nie są zgodne z ocenianym wskazaniem, tj. dotyczą leczenia wyłącznie kardiomiopatii w przebiegu ATTR, a nie polineuropatii w przebiegu ATTR. Ponadto refundowany produkt leczniczy Vyndaqel w dawce 61 mg nie jest zarejestrowany w leczeniu polineuropatii (rejestrację w leczeniu polineuropatii w przebiegu amyloidozy TTR posiada produkt leczniczy Vyndaqel w dawce 20 mg, który obecnie nie jest refundowany) (AWA Amvuttra 2024, ChPL Vyndaqel).

Zgodnie z wytycznymi PTK 2023 diflunizal dostępny jest w Polsce w ramach importu docelowego, przy czym wytyczne PTK 2023 nie wymieniają diflunizalu jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w schemacie leczenia ATTR o fenotypie neurologicznym. Z danych uzyskanych od MZ wynika, iż diflunizal w leczeniu ATTRv w latach 2017-2023 był finansowany w ramach importu docelowego. W każdym roku pozytywnie rozstrzygano wnioski dla 1 pacjenta (z wyjątkiem 2021 r., gdzie produkt leczniczy Diflunizal był finansowany dla 2 pacjentów), jednak w 2024 r. do MZ nie wpłynął żaden wniosek z zapotrzebowaniem na sprowadzenie z zagranicy diflunizalu, ani wniosek o jego redundancję (stan na 24 września 2024 r.; AWA Amvuttra 2024). Należy również podkreślić, że lek ten nie był wcześniej zarejestrowany do stosowania w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRv i mógł być wykorzystywany jedynie *off-label* (rejestracja EMA od 31 lipca 2025 r.).

Patisyran oraz inotersen nie są obecnie refundowane w Polsce, w związku z czym nie stanowią komparatora w niniejszej analizie.

W leczeniu ATTRv można również zastosować przeszczep wątroby, jednak jest to procedura kosztowna, trudno dostępna, związana z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań i koniecznością leczenia immunosupresyjnego, przez co zalecana jest jako terapia kolejnej linii po nieskuteczności leczenia farmakologicznego. Z powyższych względów transplantacja wątroby nie stanowi komparatora dla eplontersenu w niniejszej analizie.

U pacjentów z ATTRv stosowane jest leczenie objawowe, przy czym jest to leczenie stosowane równolegle z leczeniem modyfikującym przebieg choroby - w badaniach z udziałem leków modyfikujących przebieg choroby dopuszczalne było stosowanie leczenia objawowego, w związku z czym leczenie objawowe/najlepsza terapia wspomagająca nie stanowią komparatora w niniejszej analizie.

W związku z powyższym, komparator dla eplontersenu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania stanowi wutrisyran.

4.3 Charakterystyka komparatorów - wutrisyran

Komparator w niniejszej analizie stanowi wutrisyran (Amvuttra®), którego charakterystykę zaprezentowano poniżej.

W Tab. 21 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wutrisyranu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Amvuttra) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Tab. 31. Charakterystyka komparatora - wutrisyran.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Amvuttra 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce Produkt Amvuttra® jest dostępny w opakowaniu: 1 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN: 05000456084918, EU/1/24/1875/001.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX18
Substancja czynna	wutrisyran
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRh, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.
Dawkowanie	Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu amyloidozy. Leczenie należy rozpocząć możliwie najwcześniej w przebiegu choroby, aby zapobiec progresji niepełnosprawności. Zalecana dawka produktu leczniczego Amvuttra to 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej, ale nie przekraczającej, od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę. O dalszym leczeniu pacjentów, u których choroba postępuje do polineuropatii w III stadium zaawansowania, powinien decydować lekarz na podstawie ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Istnieją ograniczone dane dotyczące wutrisyranu u pacjentów z klasą IV wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) oraz u pacjentów, którzy mają zarówno klasę III NYHA, jak i stadium choroby 3 wg kryteriów diagnostycznych Narodowego Centrum Amyloidozy (ang. <i>National Amyloidosis Centre</i>, NAC). Niemniej, jeśli u pacjentów przyjmujących wutrisyran postęp choroby osiągnie powyższe stadia, dane te sugerują, że pacjenci mogą kontynuować leczenie. W razie pominięcia dawki należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Amvuttra. Podanie leku należy powtarzać co 3 miesiące, począwszy od ostatnio podanej dawki.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Amvuttra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego. Produkt leczniczy Amvuttra może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjenta lub jego opiekuna. Pacjenci lub ich opiekunowie mogą dokonywać wstrzyknięć produktu leczniczego Amvuttra po otrzymaniu od osoby należącej do fachowego personelu medycznego wskazówek dotyczących prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Ten produkt jest gotowy do użycia i przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Obejrzeć roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie stosować w razie stwierdzenia przebarwienia lub obecności cząstek stałych. W przypadku przechowywania w warunkach chłodniczych, przed podaniem ampułkostrzykawkę w opakowaniu pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej na około 30 minut. Wstrzyknięcie podskórne należy podawać w jedno z następujących miejsc: brzuch, uda lub ramiona. W przypadku wstrzykiwania w ramię produkt powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub opiekuna. Produktu leczniczego Amvuttra nie należy wstrzykiwać w tkankę bliznowatą ani w miejsca, gdzie skóra jest

	zaczerwieniona, występuje stan zapalny lub obrzęk. W przypadku wstrzykiwania w brzuch należy unikać okolicy pępka.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Działanie wurtisyranu jest ukierunkowane swoiście na przekaźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR) i który jest związany wiązaniem kowalencyjnym z ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwia dostarczenie siRNA do hepatocytów. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wurtisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

4.3.1 Status rejestracyjny

W Tab. 22 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 13 czerwca 2022 r. Europejska Agencja Leków: 15 września 2022 r. Numer pozwolenia: EU/1/22/1681/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.
Status leku sierociego	Tak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs) tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

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

4.3.2 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.3 Przedawkowanie

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

4.3.4 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczny wykaz reakcji niepożądanych

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

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

Tab. 33. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra.

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

^a Obejmuje duszność, duszność wysiłkową oraz napadową duszność nocną

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

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

5 Efekty zdrowotne

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

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

Nie zidentyfikowano publikacji, w których przedstawiono zalecenia dotyczące punktów końcowych w leczeniu ATTR, jednak odnaleziono szereg publikacji poświęconych amyloidozie AL, na podstawie których możliwe było opracowanie punktów końcowych, które powinny zostać ocenione w leczeniu ATTR.

Zgodnie z wnioskami grupy roboczej ds. amyloidozy AL, w której skład weszli eksperci w dziedzinie amyloidozy, przedstawiciele pacjentów, statystycy, przedstawiciele FDA, MHRA oraz firm farmaceutycznych, priorytetowe punkty końcowe dotyczące układu nerwowego w przebiegu amyloidozy obejmowały ocenę nasilenia neuropatii według skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score*), ocenę ogólnej niepełnosprawności według skali R-ODS (ang. *Rasch-built Overall Disability Scale*), jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN (ang. *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) oraz stężenie odpowiedniego biomarkera (grupa robocza wskazała na stężenie łańcuchów lekkich neurofilamentów, ponieważ prace dotyczyły amyloidozy AL, natomiast w przypadku ATTR mogłoby to być stężenie transtyretyny), natomiast w przypadku układu autonomicznego - skala objawów COMPASS-31 (Mauermann 2023). U pacjentów z ATTRv z objawami polineuropatii często współwystępują objawy kardiomiopatii (Fine 2024), w związku z czym w ocenie skuteczności leku stosowanego w ATTRv-PN pomocne mogą być również takie parametry jak mBMI czy 6MWT/10MWT (Maurer 2022). W ramach oceny jakości życia pacjentów z amyloidozą AL zalecane są również kwestionariusze SF-36v2 i PROMIS-29 (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29 Profile*) (Rizio 2023).

Na podstawie badania NEURO-TTRansform w publikacji Folkvaljon 2025 oszacowano istotne klinicznie zmiany punktów końcowych, takich jak mNIS+7, Norfolk QoL-DN, NSC i mBMI. Zgodnie z oszacowaniami:

- 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;
- 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;
- klinicznie istotna poprawa według *Neuropathy Symptoms and Change* (NSC) oznacza redukcję wyniku w zakresie -2,4 do -1,3 punkty, natomiast istotne pogorszenie - wzrost wyniku o 0,6-5,8 punktów;
- 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.

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

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

- skuteczność:
 - 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 marszowego (ang. *10-Meter Walk Test, 10-MWT*).
- bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane łącznie,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu,
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
 - zgony.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

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

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

Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

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 ogólnej niepełnosprawności według skali R-ODS (ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>); - 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 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.

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

7 Aneks

7.1 Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka

Tab. 35. Włókienkowe białka amyloidowe i ich prekursorzy (Buxbaum 2022, Puła 2018, Czyżewska 2020).

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

Białko włóknikowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
ALECT2	Czynnik chemotaktyczny leukocytów 2 (<i>leukocyte chemotactic factor 2</i>)	S	N	Głównie nerki
AFib	Fibrinogen α , warianty	S	D	Głównie nerki
ACys	Cystatyna C, warianty	S	D	Obwodowy układ nerwowy, skóra
ABri	ABriPP, warianty	S	D	CUN
ADan*	ADanPP, warianty	L	D	CUN
AB	Białko prekursorowe AB, typ dziki	L	N	CUN
	Białko prekursorowe AB, warianty	L	D	CUN
AaSyn	α -synukleina	L	N	CUN
ATau	Tau	L	N	CUN
APrP	Białko prionowe, typ dziki	L	N	Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD, <i>Creutzfeldt-Jakob disease</i>), śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI, <i>fatal familial insomnia</i>)
	Białko prionowe, warianty	L	D	CJD, FFI, choroba Gerstmannna, Strausslera i Scheinkera (GSS <i>syndrome</i>)
	Białko prionowe wariant	S	D	Obwodowy układ nerwowy
ATMEM106B	Białko transbłonowe 106B	L	N	Otępienie czołowo-skroniowe
ACal	(Pro)kalcytonina	L	N	Nowotwory z komórek C tarczycy
		S	N	Nerki
AIAPP	Amyloidowy polipeptyd wyspowy (<i>islet amyloid polypeptide</i>)**	L	N	Wyspy Langerhansa, <i>insulinoma</i>
AANP	Przedsionkowy peptyd natriuretyczny	L	N	Przedsionki serca
APro	Prolaktyna	L	N	Guz prolaktynowy, starzejąca się przysadka
ASom	(Pro)somatostatyna	L	N	Guz somatostatynowy
AGluc	Glukagon	L	N	Glukagonoma
APTH	Parathormon	L	N	Guzy przytarczyc, Starzejące się przytarczyce

Białko włóknikowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
Alns	Insulina	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
AEnf	Enfuwirtyd	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
AGLP1	Analog glukagonopodobnego peptydu-1	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
AIL1RAP	Białko antagonisty receptora interleukiny-1	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
ASPC***	Białko surfaktantu płucnego	L	N	Płuca
ACor	Korneodesmodyna	L	N	Nabłonek rogowaciejący, mieszki włosowe
AMed	Laktadheryna (MFG-E8)	L	N	Starzejąca się aorta, błona środkowa aorty
AKer	Keratoepitelina	L	N, D	Rogówka
ALac	Latkoferyna	L	N	Rogówka
AOAAP	Odontogenetyczne białko związane z ameloblastami (<i>odontogenic ameloblast-associated protein</i>)	L	N	Guz zębopochodny
ASem1	Semenogelina 1	L	N	Pęcherzyk nasienny
ACatK****	Katepsyna K	L	N	Związane z guzem nowotworowym
AEFEMP1****	białko macierzy zewnątrzkomórkowej zawierające EGF, podobne do fibuliny 1(EFEMP1)	L	N	Żyły związane ze starzeniem
*ADan jest produktem tego samego genu, co ABri **nazywany również amyliną ***niepotwierdzony w analizie sekwencji aminokwasów ****pełna sekwencja aminokwasów do ustalenia S – <i>systemic</i>; L – <i>local</i>; CUN – centralny układ nerwowy AUN – autonomiczny układ nerwowy				

7.2 Propozycja zmian w treści programu lekowego

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynujący ds. Leczenia Rzadkich Chorób Neurologicznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. W programie finansuje się leczenie: 1) <i>wutrisyranem</i> 2) <i>eplontersenem</i> zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji	1. Dawkowanie 1.1. Wutrisyran Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka wutrisyranu to 25 mg podawane podskórnice co 3 miesiące. 1.2. Eplontersen Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka eplontersenu to 45 mg podawane podskórnice co miesiąc 2. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami prowadzone zgodnie z aktualną ChPL.	1) Badania przy kwalifikacji 1) badanie podmiotowe oraz przedmiotowe; 2) sekwencjonowanie genu transtyretyny (TTR) – w przypadku braku wyniku badania w dokumentacji medycznej; 3) potwierdzenie rozpoznania polineuropatii i ocena stopnia jej zaawansowania poprzez następujące badania: a) badanie neurologiczne z oceną siły mięśniowej, odruchów ścięgniastych, czucia dotyku, bólu, temperatury, ułożenia i wibracji za pomocą skali NIS – Neuropathy Impairment Score; b) badanie przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo; c) ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test); d) ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą skali wzrokowo-

1) wiek 18 lat i więcej; 2) rozpoznanie amyloidozy transtyretynowej (ATTR); 3) postać dziedziczna ATTR potwierdzona wynikiem badania genetycznego; 4) stwierdzona polineuropatia stadium I lub II wg klasyfikacji Coutinho (stadium I – pacjent chodzący samodzielnie z objawami polineuropatii; stadium II – pacjent chodzący z jedno- lub obustronnym podparciem z objawami polineuropatii), jako skutek ATTR; 5) nieobecność zaawansowanej kardiomiopatii (klasa NYHA 3 lub 4); 6) wykluczenie występowania innej postaci amyloidozy; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego, w tym zaawansowanych chorób lub uszkodzeń narządów skutkujących złym rokowaniem; 9) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;		- analogowej (0-10) VAS - Visual Analogue Scale; e) 10-metrowy test marszowy lub test 6-minutowego chodu – w zależności od stopnia zaawansowania choroby; f) określenie stadium polineuropatii wg klasyfikacji Coutinho; 4) badanie scyntygraficzne serca z zastosowaniem radioizotopu 99mTc-DPD lub 99mTc-PYP lub 99mTc-HMDP (możliwe wykorzystanie wyniku badania z dokumentacji medycznej pacjenta) lub USG serca – wybór badania do decyzji lekarza prowadzącego; 5) określenie klasy NYHA; 6) konsultacja kardiologiczna wykonana w ciągu miesiąca przed kwalifikacją oceniająca obecność kardiomiopatii w przebiegu ATTRv (na podstawie badania z pkt 4) oraz stopień jej zaawansowania (określenie klasy NYHA); 7) badania laboratoryjne krwi/ surowicy: morfologia krwi z rozmazem; układ krzepnięcia: APTT, INR; AST, ALT, TSH, bilirubina, mocznik, kreatynina, eGFR, glukoza, białko całkowite, albumina, prealbumina; 8) badanie moczu: ogólne, ocena albuminurii i proteinurii; 9) konsultacja nefrologiczna - opcjonalnie; 10) pomiar wskaźnika mBMI (modified body mass index); 11) stężenie witaminy A w surowicy krwi (badanie
--	--	---

10) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Znaczna progresja choroby pomimo leczenia wutrisyranem, definiowana jako progresja polineuropatii do stadium III wg klasyfikacji Coutinho (pacjent nie chodzi samodzielnie) lub		wykonane w ciągu ostatnich 3 miesięcy); 12) konsultacja okulistyczna ukierunkowana na zmiany związane z ATTRv i powikłaniami okulistycznymi niedoboru witaminy A; 13) hemoglobina glikowana; 14) diagnostyka białka monoklonalnego (metodą immunofiksacji) w surowicy i w moczu oraz wolne łańcuchy lekkie w surowicy krwi (FLC); 15) stężenie wit. B12 w surowicy. 2) Monitorowanie leczenia: 1) ocena stopnia zaawansowania polineuropatii poprzez następujące oceny: a) badanie neurologiczne z oceną siły mięśniowej, odruchów ścięgniastych, czucia dotyku, bólu, temperatury, ułożenia i wibracji za pomocą skali NIS – Neuropathy Impairment Score; b) ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test); c) badanie przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo; d) ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą skali wzrokowo-analogowej (0-10) VAS - Visual Analogue Scale;
---	--	---

progresja objawów kardiomiopatii do klasy NYHA III lub IV, wymaga jednogłośnej zgody lekarza prowadzącego oraz Zespołu Koordynacyjnego co do zasadności kontynuacji terapii. 3. Kryteria wyłączenia 1) nieskuteczność terapii stwierdzona na wizycie monitorującej leczenie po 12 miesiącach leczenia definiowana jako progresja polineuropatii do stadium III wg klasyfikacji Coutinho; 2) znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia (zgodnie z definicją przyjętą w pkt 2. <i>Określenie czasu leczenia w programie</i>), gdy w opinii lekarza prowadzącego oraz Zespołu Koordynacyjnego nie ma zasadności do kontynuacji terapii; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i		e) 10-metrowy test marszowy lub test 6-minutowego chodu – w zależności od stopnia zaawansowania choroby; f) określenie stadium polineuropatii wg klasyfikacji Coutinho; 2) konsultacja kardiologiczna – z określeniem klasy NYHA – wykonana w ciągu miesiąca przed wizytą monitorującą; 3) badania laboratoryjne krwi/surowicy: morfologia krwi z rozmazem; układ krzepnięcia: APTT, INR; AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, eGFR, glukoza, białko całkowite, albumina, prealbumina; 4) badanie moczu: ogólne, ocena albuminurii i proteinurii; 5) konsultacja nefrologiczna - opcjonalnie; 6) pomiar wskaźnika mBMI (modified body mass index); 7) konsultacja okulistyczna ukierunkowana na zmiany związane z ATTRv i powikłaniami okulistycznymi niedoboru witaminy A - opcjonalnie; 8) stężenie witaminy A – wynik do 1 miesiąca. Badania wykonuje się co 6 miesięcy, za wyjątkiem badań pkt. 1c) oraz 8 które wykonuje się nie rzadziej niż co 12 miesięcy. Weryfikacja skuteczności leczenia przez Zespół Koordynacyjny odbywa się po 12 miesiącach terapii, a następnie co 6 miesięcy.
---	--	--

bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w programie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 3) Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu, oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników oceny skuteczności terapii: <i>stadium polineuropatii wg klasyfikacji Coutinho, wynik w skali NIS, prealbumina oraz klasa NYHA</i>; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
---	--	--

Spis rysunków

Rys. 1. Najczęściej występujące genotypy ATTRv-PN w krajach europejskich (Szwecja, Holandia, Niemcy, Francja, Portugalia, Hiszpania, Włochy, Turcja, Cypr) (Parman 2016).	12
Rys. 2. Korelacja genotyp-fenotyp w ATTRh (Maurer 2019).	15
Rys. 3. Obciążenie fizyczne, psychiczne i społeczne w ATTRv-PN (Lovley 2021).	38
Rys. 4. Mapa doświadczeń pacjentów z ATTR (dane Wnioskodawcy).	39
Rys. 5. Wyniki kwestionariusza SF-36v2 u pacjentów z ATTRv w porównaniu z populacją ogólną (Yarlas 2019).	40
Rys. 6. Wyniki SF-36v2 u pacjentów z ATTRv w porównaniu z innymi chorobami przewlekłymi (Yarlas 2019).	41
Rys. 7. Analiza YLL w populacji pacjentów z hATTR (Amvuttra TLI 2023).	42

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Testy genetyczne wykorzystywane w diagnostyce ATTRh (OJRD 2013).	13
Tab. 3. Porównanie obrazu klinicznego wczesnej i późnej postaci ATTRh Val30Met (Namiranian 2022).	16
Tab. 4. Stopień zaawansowania polineuropatii w ATTRv (Adams 2021).	16
Tab. 5. Powikłania ATTR-PN (Namiranian 2022, ABN 2023).	18
Tab. 6. Szacunkowa chorobowość w poszczególnych krajach uwzględnionych w analizie Schmidt 2018.	19
Tab. 7. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy (Dispenzieri 2022)	22
Tab. 8. Rozkład fenotypów względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy [Dispenzieri 2022]	23
Tab. 9. 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).	26
Tab. 10. 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).	27
Tab. 11. Zapadalność na ATTR-PN w Portugalii w latach 2010-2016 (Inês 2018).	28
Tab. 12. Oszacowana chorobowość na ATTR-PN w Portugalii w 2016 roku (Inês 2018).	29
Tab. 13. Chorobowość na 1 000 000 osób* w prefekturach Japonii o największej liczbie zachorowań na ATTR-PN (Kato-Motozaki 2008).	30
Tab. 14. Porównanie danych demograficznych i parametrów klinicznych pacjentów z ATTR-PN Val30Met (Kato-Motozaki 2008).	31
Tab. 15. Demografia i parametry kliniczne na podstawie Russo 2020.	33
Tab. 16. Obciążenie związane z dostępnymi metodami leczenia ATTRv-PN.	35
Tab. 17. Zużycie zasobów i koszty opieki zdrowotnej według stadium PND w ATTRv-PN w Wielkiej Brytanii (Hazenbergh 2020).	45
Tab. 18. Pośrednie koszty pacjentów i opiekunów związane z leczeniem ATTRv-PN w Hiszpanii (Galan 2021).	46
Tab. 19. Minimalne monitorowanie bezobjawowych nosicieli mutacji TTR zalecane przez ATTReuNET (Obici 2016).	52
Tab. 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – dziedziczna amyloidozy transtyretynowa przebiegająca z polineuropatią.	54
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	85
Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	86
Tab. 23. Działania niepożądane zgłoszone w przypadku produktu Wainzua.	87
Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.	88

Tab. 25. Wnioskowane wskazanie.....	88
Tab. 26. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant bez RSS.....	89
Tab. 27. Wnioskowane ceny leku Wainzua® - wariant z RSS.....	89
Tab. 28. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia ATTRv-PN u dorosłych.....	90
Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla eplontersenu (Wainzua®) w leczeniu dorosłych z ATTRv-PN.....	92
Tab. 30. Ceny leku Amvuttra® (Obwieszczenie MZ).	94
Tab. 31. Charakterystyka komparatora - wutrisyran.	96
Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	97
Tab. 33. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra.	98
Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	102
Tab. 35. Włókienkowe białka amyloidowe i ich prekursory (Buxbaum 2022, Puła 2018, Czyżewska 2020).....	103

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, Covalleski 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.
- Abstracts 2017** Abstracts from the First European Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017;12(1):165.
- Acaster 2023** Acaster S, Lo SH, Nestler-Parr S. A survey exploring caregiver burden and health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Jan 26;18(1):17.
- ACC 2023** Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Dember LM, Frantz JG, Hershberger RE, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Sancherawala V, Sheikh FH. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 21;81(11):1076-1126.
- Adams 2013** Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013 Mar;6(2):129-39.
- Adams 2016** Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReU.NET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26.
- Adams 2018** Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):11-21.
- Adams 2021** Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2021 Jun;268(6):2109-2122.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
- ATTReU.NET 2016** Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReU.NET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26.
- 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.].

AWA Amvuttra 2024	Wniosek o objęcie refundacją leku Amvuttra (wutrisyran) 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.
Bergvall 2011	Bergvall N, Brinck P, Eek D, Gustavsson A, Wimo A, Winblad B, Jönsson L. Relative importance of patient disease indicators on informal care and caregiver burden in Alzheimer's disease. <i>Int Psychogeriatr.</i> 2011 Feb;23(1):73-85.
Berk 2013	Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ; Diflunizal Trial Consortium. Repurposing diflunizal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. <i>JAMA.</i> 2013 Dec 25;310(24):2658-67.
Bolte 2020	Bolte FJ, Langenstroer C, Friebel F, Hüsing-Kabar A, Dugas M, Schmidt HH. Patient-reported outcomes on familial amyloid polyneuropathy (FAP). <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020 Oct 14;15(1):287.
Buxbaum 2022	Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. <i>Amyloid.</i> 2022 Dec;29(4):213-219.
Cakar 2019	Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Familial Amyloid Polyneuropathy. <i>Noro Psikiyatr Ars.</i> 2019 May 6;56(2):150-156.
ChPL Amvuttra	Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Amvuttra (wutrisyran). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
ChPL Attrogy	Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Attrogy (diflunizal). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/attrogy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
ChPL Onpattro	Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Onpattro (patisyran). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
ChPL Tegsedi	Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegsedi (inotersen). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].

ChPL Vyndaqel	Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (tafamidis). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
ChPL Wainzua	Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Wainzua (eplontersen). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 27.10.2025 r.].
CNSF 2022	Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, Breiner A, Dhawan P, Fiander A, Fine NM, Hahn C, Katzberg HD, Khayambashi S, Massie R, Matte G, Putko B, Siddiqi Z, Delgado D, Bril V. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. <i>Can J Neurol Sci.</i> 2022 Jan;49(1):7-18.
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.
Coelho 2018	Coelho T, Inês M, Conceição I, Soares M, de Carvalho M, Costa J. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. <i>Neurology.</i> 2018 Nov 20;91(21):e1999-e2009.
Coelho 2015	Coelho T, da Silva AM, Alves C, Cardoso M, Monteiro C, Fonseca I, Rodrigues C, Costa V. Familial Amyloid Polyneuropathy treatment with Tafamidis - evaluation of one- and two-year treatment in Porto, Portugal. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2015 Nov 2;10(Suppl 1):O25.
Coelho 2013	Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, Conceição I, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Grogan DR. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. <i>J Neurol.</i> 2013 Nov;260(11):2802-14.
Coelho 2012	Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. <i>Neurology.</i> 2012 Aug 21;79(8):785-92.
Czyżewska 2020	Czyżewska E. Amyloidozy - patogeneza, klasyfikacja, diagnostyka. <i>Diagn Lab.</i> 2020; 56(4): 163-174.
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.
Dodet 2015	Dodet P, Adams D, Redolfi S, et al. Sleep disorders in patients with hereditary transthyretin amyloid neuropathy. <i>Journal of the Peripheral Nervous System.</i> 2015:129.
Fine 2024	Fine NM, Witteles RM. Drug Development for Transthyretin Amyloidosis: Time to Fix the System? <i>JACC Case Rep.</i> 2024 Aug 7;29(15):102414.
Folkvaljon 2025	Folkvaljon F, Gertz M, Gillmore JD, Khella S, Masri A, Maurer MS, Cruz MW, Wixner J, Chen J, Reicher B, Kwok J, Yarlas 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.
Galan 2021	Galan L, Gonzalez-Moreno J, Martínez-Sesmero JM, Muñoz-Beamud F, Santos-Rubio MD, Tran D, Lebeau P, Stewart M, Mallaina P, Tarilonte P, Peral C, Rozenbaum MH. Estimating the annual economic burden for the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy in Spain. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2021 Oct;21(5):967-973.
Gertz 2020	Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, Comenzo RL, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Gillmore JD, Grogan M, Hawkins PN, Lousada I, Kristen AV, Ruberg FL, Suhr OB, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Quarta CC, Rapezzi C, Witteles R, Merlini G. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. <i>BMC Fam Pract</i> . 2020 Sep 23;21(1):198.
Gillmore 2006	Gillmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. <i>Nat Clin Pract Nephrol</i> . 2006 May;2(5):263-70.
Gorram 2021	Gorram F, Olsson M, Alarcon F, Nuel G, Anan I, Planté-Bordeneuve V. New data on the genetic profile and penetrance of hereditary Val30Met transthyretin amyloidosis in Sweden. <i>Amyloid</i> . 2021 Jun;28(2):84-90.
GTR	NIH Genetic Testing Registry. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/508776/ [dostęp 27.10.2025 r.].
Hazenbergh 2020	Hazenbergh, B. The cost of disease progression in ATTRv amyloidosis. 2020. Available from: https://www.amyloid.nl/wp-content/uploads/2020/12/2020-Aug-The-burden-of-disease-progression-the-cost-of-care_BPCH-logo.pdf . Last accessed: September 2025.
Inês 2018	Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. <i>Neuroepidemiology</i> . 2018;51(3-4):177-182.
Inês 2020	Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, de Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2020 Mar 6;15(1):67.
Ioannou 2023	Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. <i>BioDrugs</i> . 2023; 37:127-142.
ISA 2022	Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, Conceição I, Ericzon BG, Obici L, Rapezzi C, Sekijima Y, Ueda M, Palladini G, Merlini G. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. <i>Amyloid</i> . 2022 Sep;29(3):143-155.
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.
Kato-Motozaki 2008	Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, Sakajiri K, Yamada M. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. <i>J Neurol Sci</i> . 2008 Jul 15;270(1-2):133-40.
Kristen 2019	Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, Gorevic P, Kyriakides T, Obici L. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. <i>Neurodegener Dis Manag</i> . 2019 Feb;9(1):5-23.
Lipowska 2020	Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, Gilbertson J, Hawkins PN, Lasek-Bal A, Szewczuk J, Grzybowski J, Gawor M, Stępień-Wojno M, Franaszczyk M, Brydak-Godowska J, Śmierciak R, 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.
Lopes 2017	Lopes A, Fonseca I, Sousa A, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, Sequeiros J, Freitas P. Psychopathological Dimensions in Portuguese Subjects with Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. <i>Biomed Hub.</i> 2017 Dec 13;2(3):1-14.
Luigetti 2020	Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2020 Feb 21;16:109-123.
Magliano 2021	Magliano L, Obici L, Sforzini C, Mazzeo A, Russo M, Cappelli F, Fenu S, Luigetti M, Tagliapietra M, Gemelli C, Leonardi L, Tozza S, Pradotto LG, Citarelli G, Mauro A, Manganelli F, Antonini G, Grandis M, Fabrizi GM, Sabatelli M, Pareyson D, Perfetto F, Merlini G, Vita G; ATTRv Collaborators. Psychosocial burden and professional and social support in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) and their relatives in Italy. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021 Apr 7;16(1):163.
Martinez Valle 2022	Martínez Valle, F; Galan, L; Buades, J et al. POSC38 Study on the Management of Carriers in Hereditary Transthyretin Amyloidosis (EMPATIA): Economic and Healthcare Resource Utilization in Spain. <i>Value in Health.</i> 2022;25(1):S93-S94.
Mauermann 2023	Mauermann ML, Clarke JO, Litchy WJ, Obici L, Lousada I, Gertz MA; Amyloidosis Forum Working Group Participants. Peripheral Nervous, Hepatic, and Gastrointestinal Endpoints for AL Amyloidosis Clinical Trials: Report from the Amyloidosis Forum Multi-organ System Working Group. <i>Adv Ther.</i> 2023 Nov;40(11):4695-4710.
Maurer 2019	Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Grogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina Quarta C, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. <i>Circ Heart Fail.</i> 2019 Sep;12(9):e006075.
Maurer 2022	Maurer MS, Dunnmon P, Fontana M, Quarta CC, Prasad K, Witteles RM, Rapezzi C, Signorovitch J, Lousada I, Merlini G. Proposed Cardiac End Points for Clinical Trials in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Report From the Amyloidosis Forum Cardiac Working Group. <i>Circ Heart Fail.</i> 2022 Jun;15(6):e009038.
Monteiro 2019	Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, Brighty GJ, Powers DL, Powers ET, Coelho T, Kelly JW. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. <i>JCI Insight.</i> 2019 Jun 20;4(12):e126526.
Müller 2020	Müller ML, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy? <i>Eur J Heart Fail.</i> 2020 Jan;22(1):39-53.
Namiranian 2022	Namiranian D, Geisler S. Neuromuscular Complications of Systemic Amyloidosis. <i>Am J Med.</i> 2022 Apr;135 Suppl 1:S13-S19.
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence. TA868. Vutrisyran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis: Committee Papers. 2023. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/documents/committee-papers . Last accessed: September 2025.
NORD 2010	NORD Guides for Physicians #8, Physician's Guide to Amyloidosis, 2010. Dostęp online: https://www.rareconnect.org/uploads/documents/physician-s-guide-to-amyloidosis.pdf . Data ostatniego dostępu: 23.10.2025 r.
Obici 2016	Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T; European Network for TTR-FAP (ATTReNET). Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary

	transthyretin amyloidosis. <i>Curr Opin Neurol.</i> 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S27-35.
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.
OJRD 2013	Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2013 Feb 20;8:31.
Orphanet	Dostęp online: https://www.orpha.net/en . Data ostatniego dostępu: 27.10.2025 r.
Parman 2016	Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T; European Network for TTR-FAP (ATTReNET). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. <i>Curr Opin Neurol.</i> 2016 Feb;29 Suppl 1(Suppl 1):S3-S13.
Poli 2023	Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, Padovani A, Filosto M. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. <i>Front Neurol.</i> 2023 Oct 5;14:1242815.
PTK 2023	Grzybowski J, Podolec P, Holcman K, Gawor-Prokopczyk M, Jankowska E, Kostkiewicz M, Dąbrowska-Kugacka A, Lipowska M, Mazurkiewicz Ł, Rajtar-Salwa R, Rubiś P, Straburzyńska-Migaj E, Szczygieł J, Mitkowski P. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. <i>Kardiologia Pol.</i> 2023;81(11):1167-1185.
Puła 2018	Puła B, Dębek S, Jamroziak K. Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz. <i>Hematologia.</i> 2018 9; 167-172.
Reddy 2020	Reddy SR, Chang E, Tarbox MH, Broder MS, Tieu RS, Guthrie S, Vera-Llonch M, Pollock MR. The Clinical and Economic Burden of Newly Diagnosed Hereditary Transthyretin (ATTRv) Amyloidosis: A Retrospective Analysis of Claims Data. <i>Neurol Ther.</i> 2020 Dec;9(2):473-482.
Rizio 2023	Rizio AA, White MK, D'Souza A, Hsu K, Schmitt P, Quock TP, Signorovitch J, Lousada I, Sanchowala V. Health-Related Quality of Life Instruments for Clinical Trials in AL Amyloidosis: Report from the Amyloidosis Forum HRQOL Working Group. <i>Patient Relat Outcome Meas.</i> 2023 May 18;14:153-169.
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.
Russo 2020	Russo M, Obici L, Bartolomei I, Cappelli F, Luigetti M, Fenu S, Cavallaro T, Chiappini MG, Gemelli C, Pradotto LG, Manganelli F, Leonardi L, My F, Sampaolo S, Biani C, Gentile L, Stancanelli C, Di Buduo E, Pacciolla P, Salvi F, Casagrande S, Bisogni G, Calabrese D, Vanoli F, Di Iorio G, Antonini G, Santoro L, Mauro A, Grandis M, Di Girolamo M, Fabrizi GM, Pareyson D, Sabatelli M, Perfetto F, Rapezzi C, Merlini G, Mazzeo A, Vita G. ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data. <i>Amyloid.</i> 2020; 27:4; 259-265.
Schmidt 2018	Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. <i>Muscle Nerve.</i> 2018 May;57(5):829-837.

Sekijima 2015	Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2015 Sep;86(9):1036-43.
SF-36 2023	36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions. Available from: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html . Last accessed: September 2025.
Stewart 2018	Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, Lenderking WR. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. <i>Neurol Ther</i> . 2018 Dec;7(2):349-364.
Szczeklik 2024	Interna Szczeklika 2024. Kraków. Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, 2024. Dostęp online: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.24 [dostęp 27.10.2025 r.].
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp 27.10.2025 r.].
Wechalekar 2016	Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. <i>Lancet</i> . 2016 Jun 25;387(10038):2641-2654.
WHF 2023	Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, Conceição I, Damy T, Dorbala S, Fidalgo JC, Garcia-Pavia P, Ge J, Gillmore JD, Grzybowski J, Obici L, Piñero D, Rapezzi C, Ueda M, Pinto FJ. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). <i>Glob Heart</i> . 2023 Oct 26;18(1):59.
Yarlas 2021	Yarlas A, Lovley A, McCausland K, Brown D, Vera-Llonch M, Conceição I, Karam C, Khella S, Obici L, Waddington-Cruz M. Early Data on Long-term Impact of Inotersen on Quality-of-Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy: Open-Label Extension of NEURO-TTR. <i>Neurol Ther</i> . 2021 Dec;10(2):865-886.