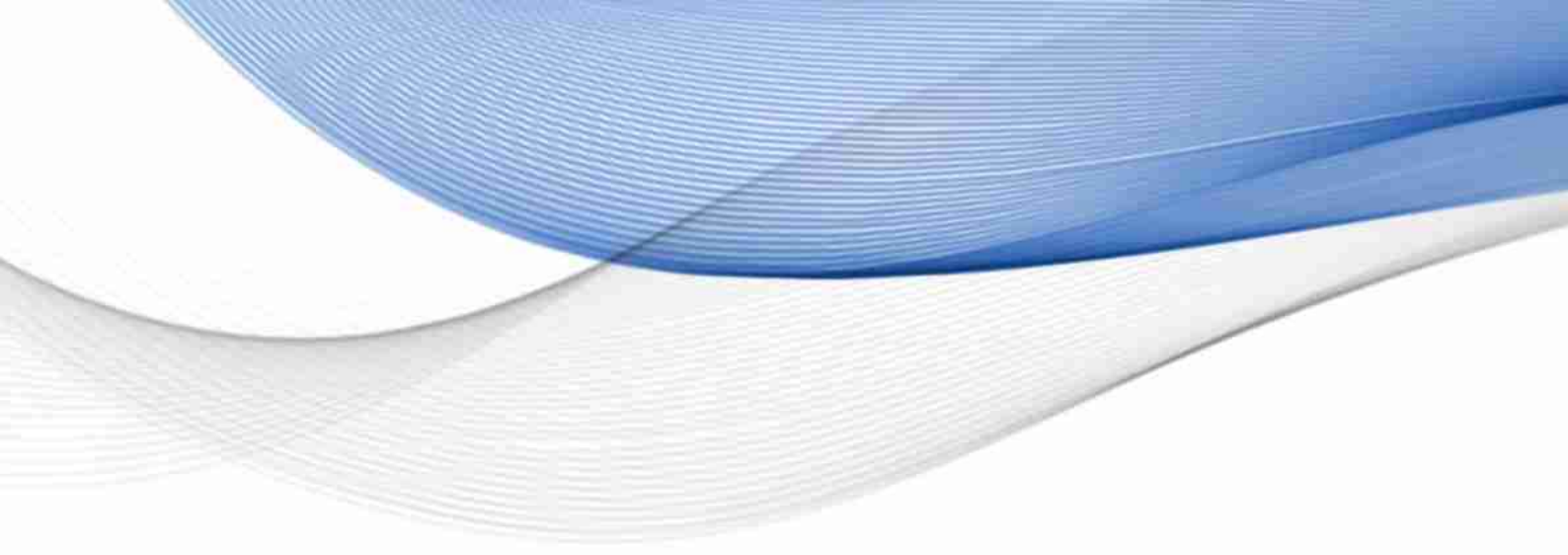


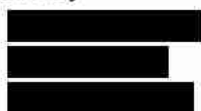


Eplontersen (Wainzua[®]) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2026

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane 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	3
1 Uwaga nr 1.....	4
2 Uwaga nr 2	6
3 Aktualność przedstawionej dokumentacji	7
Bibliografia	8

Wykaz skrótów i akronimów

10-MWT	10-metrowy test marszowy (ang. <i>10-Meter Walk Test</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. <i>modified body mass index</i>)
MAIC	porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
mNIS+7	zmodyfikowana skala oceny nasilenia neuropatii (ang. <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Norfolk QoL-DN	kwestionariusz oceny jakości życia w przebiegu polineuropatii cukrzycowej (ang. <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>)
PLN	polski złoty
R-ODS	skala ogólnej niepełnosprawności (ang. <i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>)
STC	porównanie metodą symulacji (ang. <i>simulated treatment comparison</i>)
TTR	transtyretyna

1 Uwaga nr 1

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania eplontersenu z wutrisyranem. W opinii Agencji przeprowadzone porównanie pośrednie nie pozwala na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej obu interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki obarczone są dużą niepewnością. Ponadto nie wskazano oraz nie odniesiono się do progów równorzędności.

Odpowiedź:

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

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

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

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

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

[REDACTED] co daje lepsze podstawy do wnioskowania.

O porównywalności eplontersenu i wutrisyranu świadczą również zidentyfikowane w APD Wainzua najnowsze wytyczne kliniczne, które tak samo pozycjonują oba leki (Karam 2024, WHF 2023, ABN 2023). Ponadto, równorzędność obu leków uznano w analizach ocenionych przez inne agencje HTA (m.in. NICE 2024, CDA-AMC 2024, SMC 2025, NHCI 2025, TLV 2025).

Zgodnie z Folkvaljon 2025 klinicznie istotna poprawa nasilenia neuropatii według skali mNIS+7 oznacza redukcję wyniku o co najmniej 4 punkty, natomiast istotne pogorszenie - wzrost wyniku o co najmniej 1,8 punktów. Niemal wszystkie wyniki porównania pośredniego dla eplontersenu i wutrisyranu mieściły się w zakresie [REDACTED], a zatem nie są istotne klinicznie.

Różnica w procentowej zmianie średniego stężenia TTR w surowicy w stanie stacjonarnym (66 tyg.) od wartości wyjściowych pomiędzy grupami eplontersenu i wutrisyranu była bardzo mała i wynosiła [REDAKTOWANO] niezależnie od przyjętej metody porównania, co mieści się w granicach błędu pomiaru.

W przypadku R-ODS nie określono progu istotności klinicznej, niemniej wyniki porównania pośredniego eplontersenu i wutrisyranu wskazują na różnice na poziomie [REDAKTOWANO] przy zakresie możliwych wartości od 0 do 100 (van Ness 2011), można więc założyć brak istotności klinicznej otrzymanych wyników.

Zgodnie z Folkvaljon 2025 klinicznie istotna poprawa stanu odżywienia według mBMI oznacza wzrost wyniku o 9,8 kg/m²xg/l, natomiast istotne pogorszenie - redukcję wyniku o -40,9 kg/m²xg/l. Wyniki porównania pośredniego dla eplontersenu i wutrisyranu wskazują na różnice [REDAKTOWANO], co wskazuje na brak podstaw do jednoznacznego stwierdzenia braku równorzędności obu leków.

W większości publikacji klinicznie istotna różnica dla prędkości chodu wynosi >0,05 m/s (np. Perera 2006, Tilson 2010), podczas gdy wyniki porównania pośredniego eplontersenu i wutrisyranu dla 10-MWT wskazują na wartości [REDAKTOWANO] - brak istotnych klinicznie różnic.

Zgodnie z Folkvaljon 2025 klinicznie istotna poprawa jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN oznacza redukcję wyniku w zakresie od -12,8 do -4 punkty, natomiast istotne pogorszenie - wzrost wyniku o 5,9-14,7 punktów. Wyniki porównania pośredniego dla eplontersenu i wutrisyranu mieszczą się w zakresie [REDAKTOWANO] w zależności od przyjętej metody, a zatem mogą być istotne klinicznie, zwłaszcza że istotność statystyczna również została potwierdzona. Niemniej, mając na uwadze rodzaj punktu końcowego (tj. punkt końcowy raportowany przez pacjenta) oraz fakt, że jest to jedyny punkt końcowy, w którym wykazano przewagę uznano, że nie ma podstaw do stwierdzenia przewagi jednej technologii nad drugą.

Korzyść w zakresie wyników kwestionariusza Norfolk QoL-DN wykazano dla grupy eplontersenu w porównaniu do grupy wutrisyranu, w związku z czym przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, przy niższych kosztach rocznych eplontersenu, można uznać za założenie konserwatywne analizy. Ponadto, niepewność co do zasadności przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów zaadresowano, uzupełniając raport analizą kosztów-konsekwencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.

2 Uwaga nr 2

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać źródła informacji, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono danych ekspertów, z którymi przeprowadzono konsultacje w ramach przedłożonych analiz. Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów oraz danych niepublikowanych, konieczne jest przedstawienie pełnej dokumentacji tych źródeł, w tym: imion i nazwisk autorów opinii, daty ich pozyskania, pełnej treści opinii oraz dokładnych źródeł wykorzystanych danych.

Odpowiedź:

W ramach przedłożonych analiz konsultowano się z [REDAKTOWANO]. Do niniejszego aneksu dołączono wypełnioną i podpisaną przez eksperta ankietę.

Wykorzystane w analizach dane nieopublikowane dotyczyły przeprowadzonego porównania pośredniego leków - dokument przedstawiający metodykę i wyniki porównań pośrednich dołączono do niniejszego aneksu ([REDAKTOWANO]).

3 Aktualność przedstawionej dokumentacji

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnych komunikatów DGL, komunikatów NFZ oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązujących w momencie składania uzupełnień, a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów.

Odpowiedź:

Zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ oraz Zarządzeniami NFZ, koszty uwzględnione w analizie nie uległy zmianie. Jedynie cena punktu szpitalnego w programie lekowym B.170 wzrosła ze 1,80 PLN (cena przyjęta w analizach; Informator o umowach 2025) do 1,87 PLN (Informator o umowach 2026), jednak nie ma to wpływu na koszty inkrementalne. W związku z powyższym, odstąpiono od aktualizacji analiz.

Bibliografia

- ABN 2023** Pinto MV, França MC Jr, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRG, Gondim FAA, Marrone CD, Martinez ARM, Moreira CL, Nascimento OJM, Covaleski APP, Oliveira ASB, Pupe CCB, Rodrigues MMJ, Rotta FT, Scola RH, Marques W Jr, Waddington-Cruz M. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Mar;81(3):308-321.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- APD Wainzua** [redacted] Wainzua® (eplontersen) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- CDA-AMC 2024** Reimbursement Recommendation. Eplontersen (Wainzua). Indication: For the treatment of polyneuropathy associated with stage 1 or stage 2 hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) in adults. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0826REC-Wainzua_FINAL.pdf [dostęp 27.10.2025 r.].
- Folkvaljon 2025** Folkvaljon F, Gertz M, Gillmore JD, Khella S, Masri A, Maurer MS, Cruz MW, Wixner J, Chen J, Reicher B, Kwoh 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. *Muscle Nerve.* 2025 Jan;71(1):96-107.
- Informator o umowach NFZ** Informator o Umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> [dostęp: 23.03.2026 r.].
[redacted]
- Karam 2024** Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH 3rd, Polydefkis M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve.* 2024 Mar;69(3):273-287.
- NICE 2024** National Institute for Health and Care Excellence. Eplontersen for treating hereditary transthyretinrelated amyloidosis. Technology appraisal guidance Published: 27 November 2024. www.nice.org.uk/guidance/ta1020 [dostęp 27.10.2025 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
- Perera 2006** Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006 May;54(5):743-9.
- Tilson 2010** Tilson JK, Sullivan KJ, Cen SY, Rose DK, Koradia CH, Azen SP, Duncan PW; Locomotor Experience Applied Post Stroke (LEAPS) Investigative Team. Meaningful gait speed improvement during the first 60 days poststroke: minimal clinically important difference. *Phys Ther.* 2010 Feb;90(2):196-208.

van Nes 2011	van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, Faber CG, Merkies IS. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. <i>Neurology</i> . 2011 Jan 25;76(4):337-45.
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.
Zarządzenia NFZ	Zarządzenia nr 17/2026/DGL i 11/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.