



Rekomendacja nr 66/2026

z dnia 18 maja 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Wainzua (eplontersen)
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)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Wainzua (eplontersen) w programie lekowym B.170. „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)”.

Uzasadnienie

Oceniany wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Wainzua (eplontersenu, EPL) w leczeniu dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. *hereditary transthyretin amyloidosis*) w ramach programu lekowego (PL) B.170. Zaproponowane w projekcie programu lekowego B.170. kryteria włączenia do programu lekowego dla leku eplontersen są takie same, jak dla leku aktualnie dostępnego w ramach tego programu tj. wutrisyranu (WUT).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu hATTR jest leczenie modyfikujące przebiegu choroby, polegające na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunizal) lub leków wyciszających gen TTR (tj. wutrisyran, patisyran, inotersen, eplontersen).

Aktualnie w Polsce jedyną opcję refundowaną spośród wskazanych w wytycznych stanowi wutrisyran (produkt leczniczy Amvuttra), dostępny w leczeniu dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu hATTR w ramach PL B.170. Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał wutrisyran, co uznano za zasadne.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących EPL z WUT, w związku z czym analizę kliniczną wnioskodawcy oparto głównie o wyniki porównań pośrednich, przeprowadzonych z wykorzystaniem dwóch metod: dopasowania populacji (MAIC) oraz symulacji (STC). Należy je jednak interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczenia metodyczne (m.in. analiza niezakotwiczona, zastosowanie ekstrapolacji wyników pochodzących z badania NEURO-TTRansform do 80 tyg.).

Wyniki porównania pośredniego wskazały na istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść ocenianej interwencji wyłącznie w zakresie oceny jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy EPL a WUT w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych m.in. ocenie nasilenia neuropatii wg skali mNIS+7, zmiany stężenia transtyretyny (TTR), oceny ogólnej niepełnosprawności wg skali R-ODS, oceny stanu odżywienia wg zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (mBMI), oceny prędkości chodu wg 10-metrowego testu marszu (10-MWT).

W porównaniu pośrednim dla EPL względem WUT nie odnotowano IS różnic pomiędzy ocenianymi grupami dla żadnego z analizowanych punktów końcowych tj. ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), zdarzeń niepożądanych (AE) o dużym nasileniu oraz AE prowadzących do przerwania leczenia.

W ramach oceny ekonomicznej dla oceny EPL z WUT przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki CMA, z powodu braku danych pozwalających na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej porównywanych interwencji, stanowi ograniczenie analizy (preferowana technika –

CUA). Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że stosowanie EPL w miejsce WUT w wariancie z RSS jest tańsze. [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w wariancie z RSS wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego. [REDAKTOWANE]

Uwzględniając niepewności przeprowadzonych analiz oraz wyniki obliczeń własnych Agencji [REDAKTOWANE], wskazując na aktualną dostępność w PL B.170 innego leku ukierunkowanego na wyciszenie genu TTR – wutrisyranu, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Wainzua.

W odniesieniu do prośby Ministerstwa Zdrowia o przeanalizowanie zasadności implementacji zapisu o możliwości leczenia amyloidozy jedynie w monoterapii „W ramach programów lekowych dedykowanych amyloidozie transtyretynowej finansuje się terapię jednym lekiem (monoterapia).” – zgodnie z kryteriami PL B.170 „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)” lub B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”, proszę o przyjęcie poniższego.

Prezes Agencji uznaje za zasadne dodanie zapisu dotyczącego finansowania terapii wyłącznie jednym lekiem w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu amyloidozy transtyretynowej. Powyższe znajduje uzasadnienie w zapisach ChPL Wainzua, wytycznych klinicznych oraz badaniach klinicznych, gdzie wskazuje się na zastosowanie eplontersenu w monoterapii. Prezes Agencji zwraca uwagę, że proponowany zapis zabezpiecza przed równoczesnym stosowaniem przez pacjentów kilku różnych leków dostępnych w dwóch programach lekowych (B.170, B.162).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Wainzua (eplontersen), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 45 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05000456084918; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]; wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.170. „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)”, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Dziedziczna amyloidozę transtyretynową (hATTR; ICD-10: E85.1) z polineuropatią to ciężka, rzadka, heterogenna choroba wieloukładowa z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowana mutacjami w genie kodującym transtyretynę (TTR). Na skutek polineuropatii dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego. Choroba wiąże się z szybko postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu.

Zgodnie z danymi literaturowymi przeżycie pacjentów z hATTR zależy od czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania, a także od wieku w momencie zachorowania. Mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi ok. 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku).

Chorobowość hATTR z polineuropatią na świecie wynosi około 10 000 pacjentów. Zapadalność w Europie szacuje się 0,3 nowych przypadków rocznie na 1 milion mieszkańców, przy czym większość przypadków występuje w Portugalii, Francji, Włoszech i Wielkiej Brytanii.

Zgodnie z danymi NFZ, w 2025 roku w programie lekowym B.170. leczonych było 6 pacjentów (wutrisyranem, objętym refundacją od kwietnia 2025 r.).

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii, wskazał wutrisyran, finansowany aktualnie w PL B.170. Wybór uznano za zasadny, zgodny z wytycznymi oraz praktyka kliniczną.

Opis wnioskowanego świadczenia

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) transtyreтины (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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Wainzua, lek wskazany jest do stosowania w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyreтиныowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z rejestracyjnym.

Zalecana dawka eplontersenu w podaniu podskórnym wynosi 45 mg raz w miesiącu. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów. Natomiast decyzja o kontynuacji leczenia pacjentów, u których choroba postępuje do polineuropatii w 3 stadium zaawansowania, powinna być podjęta przez lekarza na podstawie ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zgodnie z ChPL, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Wainzua, 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących eplontersen z komparatorem (wutisyranem). W związku z powyższym, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem dwóch metod – z dopasowaniem populacji (MAIC) oraz metodą symulacji (STC). Do porównania wykorzystano badanie NEURO-TTRansform dla EPL oraz badanie HELIOS-A dla WUT.

Ponadto, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa opracowania wtórne (NICE STA 2024, CDA-AMC 2025), obejmujące dowody naukowe i wyniki analizy HTA, które zostały złożone przez wnioskodawcę na rzecz procesów refundacyjnych odpowiednio w Wielkiej Brytanii i w Kanadzie.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej (RWE) eplontersenu.

Skuteczność

Wyniki porównania pośredniego wskazały na istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść ocenianej interwencji wyłącznie dla zmiany wyniku w zakresie oceny jakości życia według kwestionariusza Norfolk QoL-DN

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie dla EPL względem WUT w zakresie bezpieczeństwa przeprowadzono w zakresie występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), zdarzeń niepożądanych (AE) o dużym nasileniu oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.

Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną EPL z WUT. W związku z powyższym, na rzecz analizy porównawczej EPL z WUT wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie, jednak wyniki te należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczenia metodyczne m.in. różnice pomiędzy badaniami pierwotnymi stanowiącymi podstawę porównania pośredniego w zakresie: wyjściowej charakterystyki populacji, czasu obserwacji

, metod raportowania oraz przyjętych definicji punktów końcowych. Ponadto, w ramach porównania pośredniego zastosowano analizę niezakotwiczoną, nieopierającą się na wspólnym komparatorze, ze względu na różnice związane m.in. ze stosowaniem premedykacji w badaniu APOLLO i brakiem premedykacji w badaniu NEURO-TTR, które stanowiły zewnętrzne grupy placebo odpowiednio dla badań HELIOS-A i NEURO-TTRansform.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) polegający na

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, tożsamy ze wspólną – NFZ+pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy roczny koszt stosowania eplontersenu wynosi w wariantcie z RSS i jest niższy od kosztów wutisyranu, natomiast w wariantcie bez RSS wyższy o 190 305 PLN (roczny koszt terapii EPL wynosi).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy dla porównania EPL względem WUT jest wybór techniki CMA, pomimo braku danych pozwalających na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej porównywanych leków (preferowana technika – CUA). W oparciu o wyniki analizy klinicznej (wyłącznie porównanie pośrednie EPL vs WUT, brak badań bezpośrednio porównujących terapie), wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych terapii, w konsekwencji czego w analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie różnice w kosztach stosowania ocenianych technologii.

Obliczenia własne Agencji

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących eplontersen z wutisyranem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Wainzua, przy której koszt stosowania EPL nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej WUT wynosi na podstawie obliczeń Wnioskodawcy [REDAKTOWANE], natomiast [REDAKTOWANE].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (tożsamy ze wspólną – NFZ+pacjent).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Liczebność pacjentów uwzględniona w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy jest spójna z danymi NFZ oraz opinią ekspertki klinicznej ankietowanej przez Agencję.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Wainzua spowoduje:

- w wariancie z uwzględnieniem RSS – spadek wydatków płatnika publicznego o:
 - [REDAKTOWANE] w I roku refundacji,
 - [REDAKTOWANE] w II roku refundacji;
- w wariancie bez RSS – wzrost wydatków płatnika publicznego o:
 - ok. 475,8 tys. PLN w I roku refundacji,
 - ok. 951,5 tys. PLN w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Wainzua w wariancie podstawowym analizy z RSS wynosi [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Ograniczenia

W ramach analizy wnioskodawcy przyjęto udział w rynku EPL jedynie na podstawie założeń własnych. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości, jednak należy podkreślić, że rzeczywiste przejście rynku jest trudne do przewidzenia i stanowi źródło niepewności, ze względu m.in. na różną częstotliwość podania leków – mniej korzystną dla ocenianego leku względem komparatora (eplontersen – raz na miesiąc, wutysiran – raz na 3 miesiące). [REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na zidentyfikowane niepewności analiz oraz wyniki obliczeń własnych Agencji, zaproponowane warunki RSS uznano za niewystarczające.

Uwagi do programu lekowego

Zaproponowane w projekcie programu lekowego B.170. kryteria włączenia do programu lekowego dla eplontersenu są takie same, jak dla aktualnie refundowanego w ramach tego programu wutrisyranu.

W zleceniu MZ zawarto prośbę o przeanalizowanie zasadności implementacji ogólnego zapisu o możliwości leczenia amyloidozы jedynie w monoterapii „W ramach programów lekowych dedykowanych amyloidozы transtyretynowej finansuje się terapię jednym lekiem (monoterapia)”.

W odnalezionych wytycznych międzynarodowych WHF 2023 oraz amerykańskich Karam 2024, eplontersen wskazywany jest jako pojedyncza opcja terapeutyczna i nie odnaleziono informacji o możliwości jego zastosowania w skojarzeniu z innym lekiem. Ponadto badania kliniczne uwzględnione w ramach niniejszej oceny dotyczą stosowania eplontersenu w monoterapii.

Ekspertka ankietowana przez Agencję w toku niniejszego procesu nie zgłosiła uwag do PL, jednocześnie wyraziła stanowisko, iż dodanie zapisu dotyczącego możliwości leczenia amyloidozy jedynie w monoterapii jest uzasadnione.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych klinicznych: polskie – PTK 2023, międzynarodowe – WHF 2023 oraz amerykańskie – Karam 2024 i ACC 2023. Należy mieć na uwadze, że wytyczne opublikowane przed datą rejestracji leku Wainzua w zależności od regionu geograficznego (FDA – grudzień 2023 r., EMA – marzec 2025 r.) mogą nie formułować zaleceń odnoszących się do stosowania eplontersenu.

Według wytycznych klinicznych, podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu hATTR jest leczenie modyfikujące przebiegu choroby polegające na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunizal) lub leków wyciszających gen TTR (tj. wutrisyran, patisyran, inotersen, eplontersen). Polskie wytyczne PTK 2023 (wydane przed datą rejestracji eplontersenu) jako terapię I linii leczenia polineuropatii w przebiegu ATTRv wskazują tafamidis (stadium I), natomiast w drugiej linii – patisyran, inotersen oraz wutrisyran (w stadium I-II).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne pozytywne warunkowo – brytyjską NICE 2024, kanadyjską CDA-AMC 2024 oraz francuską HAS 2025. Warunki w ramach rekomendacji dotyczyły kosztów terapii (zapewnienie leku zgodnie z obowiązującym porozumieniem handlowym – NICE 2024; koszt leczenia nie powinien być wyższy niż koszt najtańszego refundowanego komparatora – CDA-AMC 2024) oraz zawężenia wnioskowanej populacji (do pacjentów, u których udokumentowano brak możliwości skutecznego lub bezpiecznego zastosowania dostępnych refundowanych terapii).

Ponadto odnaleziono dokumenty IQWiG 2025/G-BA 2025, w których wskazano, że dodatkowa korzyść eplontersenu w porównaniu z właściwą terapią porównawczą nie została udowodniona.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Wainzua jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), przy czym w 5 krajach (Austria, Dania, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria) zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz w 1 kraju (Szwecja) w populacji zawężonej –

Nie podano informacji odnośnie stosowania instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.01.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2452.2025.12.DGO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Wainzua (eplontersen), 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2026.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją Wainzua (eplontersen) 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)”. Analiza weryfikacyjna OTAD.4131.5.2026. Data ukończenia: 28 kwietnia 2026 r.