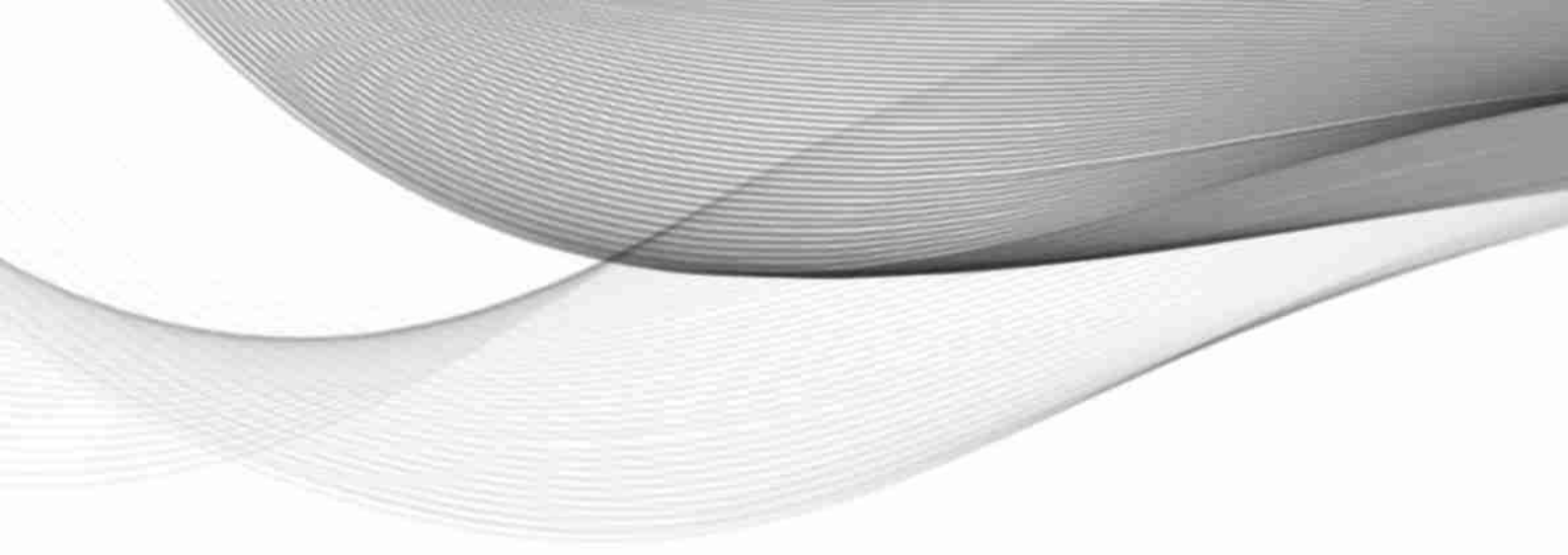




Amvuttra[®] (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej

Analiza kliniczna

Warszawa, 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
1 Cel opracowania	11
2 Przegląd opracowań wtórnych.....	12
2.1 Metodyka	12
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	12
2.1.2 Selekcja informacji.....	12
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	13
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	15
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	15
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	15
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	16
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	16
2.2.2 Charakterystyka włączonych opracowań	17
2.2.3 Ocena wiarygodności badań.....	21
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	22
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	95
3 Przegląd badań pierwotnych.....	100
3.1 Metodyka	100
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	100
3.1.2 Selekcja informacji.....	101
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	101
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	102
3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych.....	103
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	103
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych	104
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	104
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	106
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań	108
3.2.4 Ocena jakości informacji	110
3.2.5 Ocena wiarygodności badań	110
4 Analiza heterogeniczności.....	112
4.1 Porównanie bezpośrednie	112
4.2 Porównanie pośrednie	113
5 Strategia analizy danych	118
6 Analiza skuteczności eksperymentalnej	119
6.1 Porównanie bezpośrednie	120

6.1.1	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	120
6.1.2	Zgon z dowolnej przyczyny	124
6.1.3	Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu	126
6.1.4	Zmiana wyniku KCCQ-OS	127
6.1.5	Eksploracyjne punkty końcowe	128
6.2	Porównanie pośrednie	130
6.2.1	Wutrisyran vs placebo	131
6.2.2	Tafamidis vs placebo	178
6.2.3	Porównanie bazujące na danych z badania HELIOS-B	182
7	Analiza bezpieczeństwa	188
7.1	Badanie HELIOS-B	188
7.1.1	Wyniki z analizy Fontana 2025a	188
7.1.2	Wyniki z analizy Witteles 2025b	191
7.2	Badanie ATTR-ACT	197
7.2.1	Wyniki Maurer 2018	197
7.2.2	Wyniki dostępne na stronie <i>clinicaltrials.gov</i>	200
8	Ograniczenia	203
9	Dyskusja	204
9.1	Cel i metodyka analizy	204
9.2	Wyniki przeglądu	204
9.2.1	Wyniki opracowań wtórnych	204
9.2.2	Włączone badania pierwotne	205
9.3	Heterogeniczność badań klinicznych	206
9.4	Podsumowanie analizy skuteczności	207
9.4.1	Porównanie skuteczności wutrisyranu i tafamidisu	209
9.4.2	Wyniki w zakresie jakości życia i sprawności funkcjonalnej	210
9.5	Podsumowanie analizy bezpieczeństwa	213
10	Wnioski	214
11	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych dla interwencji	215
12	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	217
12.1	Opracowania wtórne	217
12.2	Badania pierwotne	217
13	Aneks 3. Prace wykluczone	219
13.1	Opracowania wtórne	219
13.2	Badania pierwotne	220
14	Aneks 4. Przegląd systematyczny dla komparatora	224
14.1	Metodyka	224
14.2	Strategia przeszukiwania baz danych dla komparatora	226
14.3	Włączone opracowania pierwotne	228

14.4	Wykluczone opracowania pierwotne	229
14.5	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	232
14.5.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji	232
14.5.2	Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	234
14.5.3	Charakterystyka włączonych badań	239
14.5.4	Ocena wiarygodności badań	239
15	Aneks 5. Klasyfikacja doniesień naukowych	241
16	Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa	242
17	Aneks 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją – RoB 2	243
18	Aneks 8. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	247
19	Aneks 9. Charakterystyka badania HELIOS-B.....	254
19.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	254
19.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	258
19.3	Ekspozycja na leczenie	263
19.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	263
19.5	Opis punktów końcowych	264
19.6	Randomizacja i zaślepienie	265
19.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	265
19.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	266
20	Aneks 10. Charakterystyka badania ATTR-ACT	267
20.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	267
20.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	270
20.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	273
20.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	273
20.5	Opis punktów końcowych	274
20.6	Randomizacja i zaślepienie	275
20.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	275
20.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	276
21	Aneks 11. Ocena jakości dowodów według ICER	277
22	Aneks 12. Kwestionariusz KCCQ	278
23	Aneks 13. Uzupełnienie wymagań minimalnych	280
23.1	Opracowanie Aimó 2025.....	280
23.1.1	Cel i metodologia analizy.....	280
23.1.2	Wyniki analizy	281
23.1.3	Podsumowanie i wnioski	288
23.2	Badanie Fraix 2025	289
23.2.1	Cel i metodologia badania.....	290
23.2.2	Wyniki badania	292
23.2.3	Podsumowanie i wnioski	296
23.3	Badanie Claggett 2026.....	297

23.3.1 Cel i metodologia badania	298
23.3.2 Wyniki	298
23.3.3 Podsumowanie i wnioski	301
Spis rysunków	303
Spis tabel	306
Bibliografia	313

Wykaz skrótów i akronimów

6-MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-min walk test</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATTR	amyloidozą transtyretynową (ang. <i>transthyretin amyloidosis</i>)
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozą transtyretynową (ang. <i>transthyretin amyloid cardiomyopathy</i>)
ATTRv	dziedziczna amyloidozą transtyretynową (ang. <i>variant transthyretin amyloidosis</i>)
ATTRwt	amyloidozą transtyretynową typu dzikiego (ang. <i>wild-type transthyretin amyloidosis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IVWT	grubość ściany przegrody międzykomorowej (ang. <i>interventricular wall thickness</i>)
KCCQ-OS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score</i>
LVAD	urządzenie wspomagające pracę lewej komory serca (ang. <i>left ventricular assist device</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
LV GLS	globalne odkształcenie podłużne lewej komory (ang. <i>left ventricular global longitudinal strain</i>)
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
NAC	<i>National Amyloidosis Centre</i>
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B
NYHA	klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OLE	otwarta faza przedłużona (ang. <i>open-label extension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p.p.	punkty procentowe
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)

RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	względny współczynnik częstości (ang. <i>relative rate ratio</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i>)
SGLT2i	inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2
TTR	transtyretyna

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu wutrisyran (Amvuttra®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia RoB 2.

Do opracowania włączano prace dotyczące skuteczności eksperymentalnej wutrisyranu w porównaniu z placebo lub tafamidisem. W związku z nieodnalezieniem badań porównujących bezpośrednio terapię wutrisyranem i tafamidisem w analizowanym wskazaniu, wykonano dodatkowy przegląd systematyczny, w celu identyfikacji badań pierwotnych dla tafamidisu.

Przeprowadzono analizę heterogeniczności odnalezionych badań pierwotnych.

Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono dwa przeglądy systematyczne [ICER 2024, Hellenbart 2025], pięć meta-analiz [Prata 2025, Autherith 2025, Antonopoulos 2025, Facin 2025, Piragine 2025] oraz jeden raport HTA [NICE 2025].

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że wutrisyran cechuje się wysoką skutecznością w terapii ATTR-CM, przy zachowaniu profilu bezpieczeństwa porównywalnego z placebo. W opracowaniach wtórnych zidentyfikowano korzyści zdrowotne w zakresie śmiertelności, częstości nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych, jakości życia i parametrów funkcjonalnych, wynikające z terapii wutrisyranem.

W meta-analizach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między wutrisyranem a tafamidisem pod kątem skuteczności w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu włączono ostatecznie jedno badanie – HELIOS-B (8 publikacji).

Nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania wutrisyranu w leczeniu ATTR-CM.

Wyniki – analiza skuteczności

Porównanie bezpośrednie wutrisyran-placebo

W poniższej tabeli zaprezentowano zestawienie wyników dla punktów końcowych (pierwszo- i drugorzędowych) w badaniu HELIOS-B. Poniższe podsumowanie obejmuje wyłącznie populację monoterapii wutrisyranem.

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania HELIOS-B wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania:

- niewydolności serca,
- upadku,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych

u osób stosujących wutrisyran niż u osób stosujących placebo zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

Nie stwierdzono istotnie statystycznie wyższej częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych w grupie wutrisyranu w porównaniu z grupą placebo.

Podsumowanie i wnioski

W porównaniu ze stosowaniem najlepszej opieki podtrzymującej, terapia wutrisyranem pozwala na uzyskanie korzystniejszych wyników w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny, częstości występowania nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych, poprawy lub utrzymania wyjściowej klasy czynnościowej NYHA, dystansu przebytego podczas 6-MWT oraz wyników KCCQ-OS.

Do tej pory nie przeprowadzono badania porównującego bezpośrednio skuteczność wutrisyranu i tafamidisu w populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki analizy bazującej wyłącznie na danych z badania HELIOS-B wskazują trend w kierunku przewagi terapii wutrisyranem nad tafamidsem (brak osiągnięcia istotności statystycznej).

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że wutrisyran charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Jak wykazano, leczenie wutrisyranem skutkuje zarówno wydłużeniem życia, jak i poprawą jego jakości w populacji docelowej, tj. pacjentów z ATTR-CM. Zgodnie z obowiązującym obecnie programem lekowym, tafamidis stanowi lek konkurencyjny dla wutrisyranu jedynie w podgrupie pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II. Leczenie wutrisyranem stanowić będzie zatem jedyną, ukierunkowaną na modyfikację choroby, opcję terapeutyczną dla pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wutrisyranu (Amvuttra®) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III
Interwencja (I)	wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Amvuttra] - 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące w formie monoterapii
Komparator (C)	• tafamidis w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w przypadku pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II • placebo w przypadku pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III*
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność i bezpieczeństwo: • złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca) • zgon z dowolnej przyczyny, • zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu, • zmiana jakości życia oceniana za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS), • zmiana klasy NYHA zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe.

*Placebo rozumiane jako stosowanie standardowej terapii podtrzymującej, zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej.

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*

2 Przegląd opracowań wtórnych

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 11. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 7 kwietnia 2026 roku.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

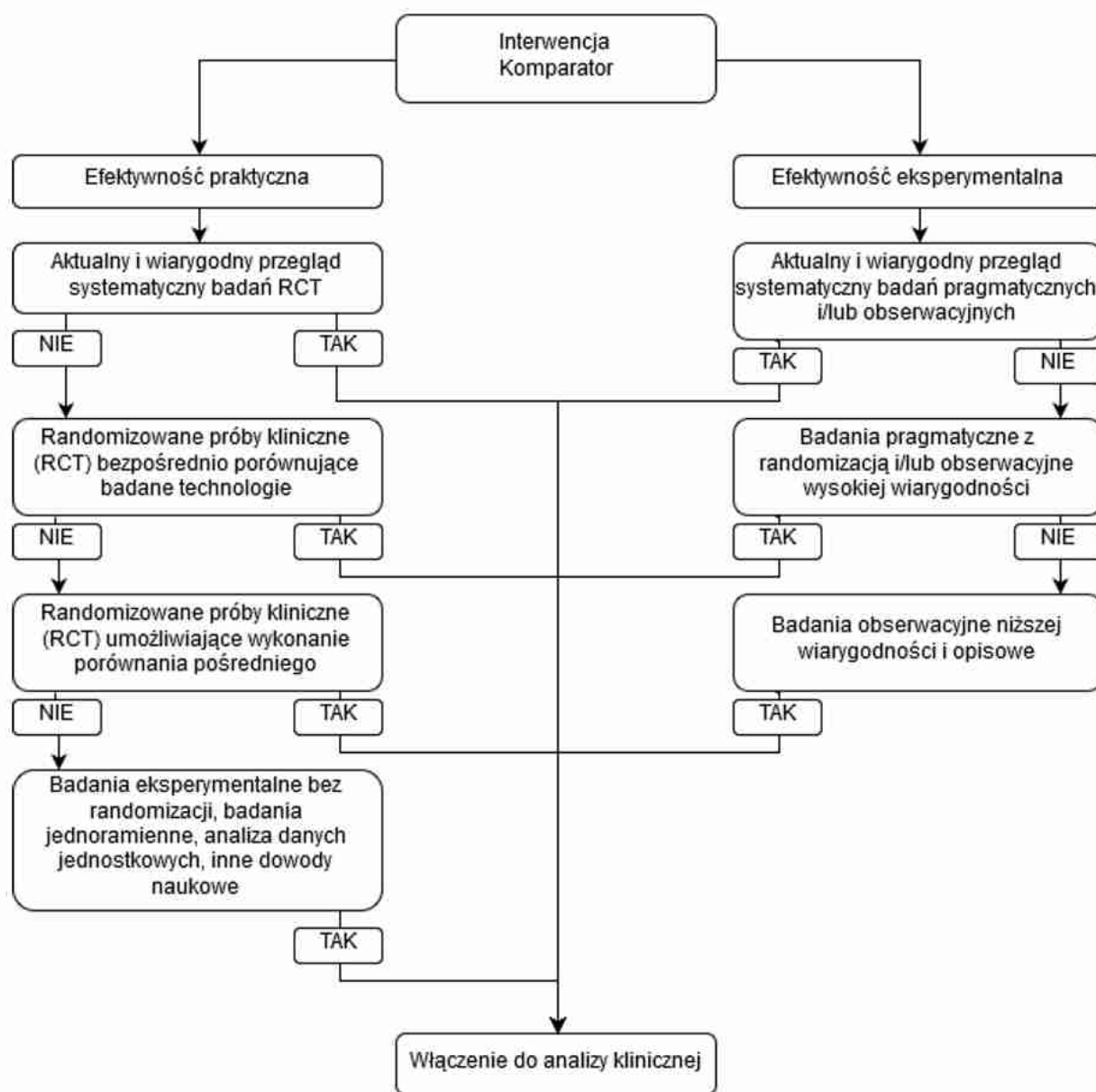
W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 7 kwietnia 2026 roku.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).



Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej [AOTMiT 2016].

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie wutrisyranu oraz wybranego komparatora (tafamidisu bądź placebo). W pierwszej kolejności włączono badania spełnia-

jące predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzanie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III
- interwencja – wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w formie monoterapii [ChPL Amvuttra];
- komparator – tafamidis w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w przypadku pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II oraz placebo w przypadku pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność leczenia:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie:
 - złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca)
 - zgonu z dowolnej przyczyny,
 - zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu,
 - zmiany jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS),
 - zmiany klasy NYHA;
 - bezpieczeństwo:
 - dowolne zdarzenie niepożądane;
 - poważne zdarzenie niepożądane;
 - zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia;
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;

- przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia wutrisyranem,
- badania oceniające stosowanie wutrisyranu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (■■■■■) według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 18). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■■■■■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■■■■■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,

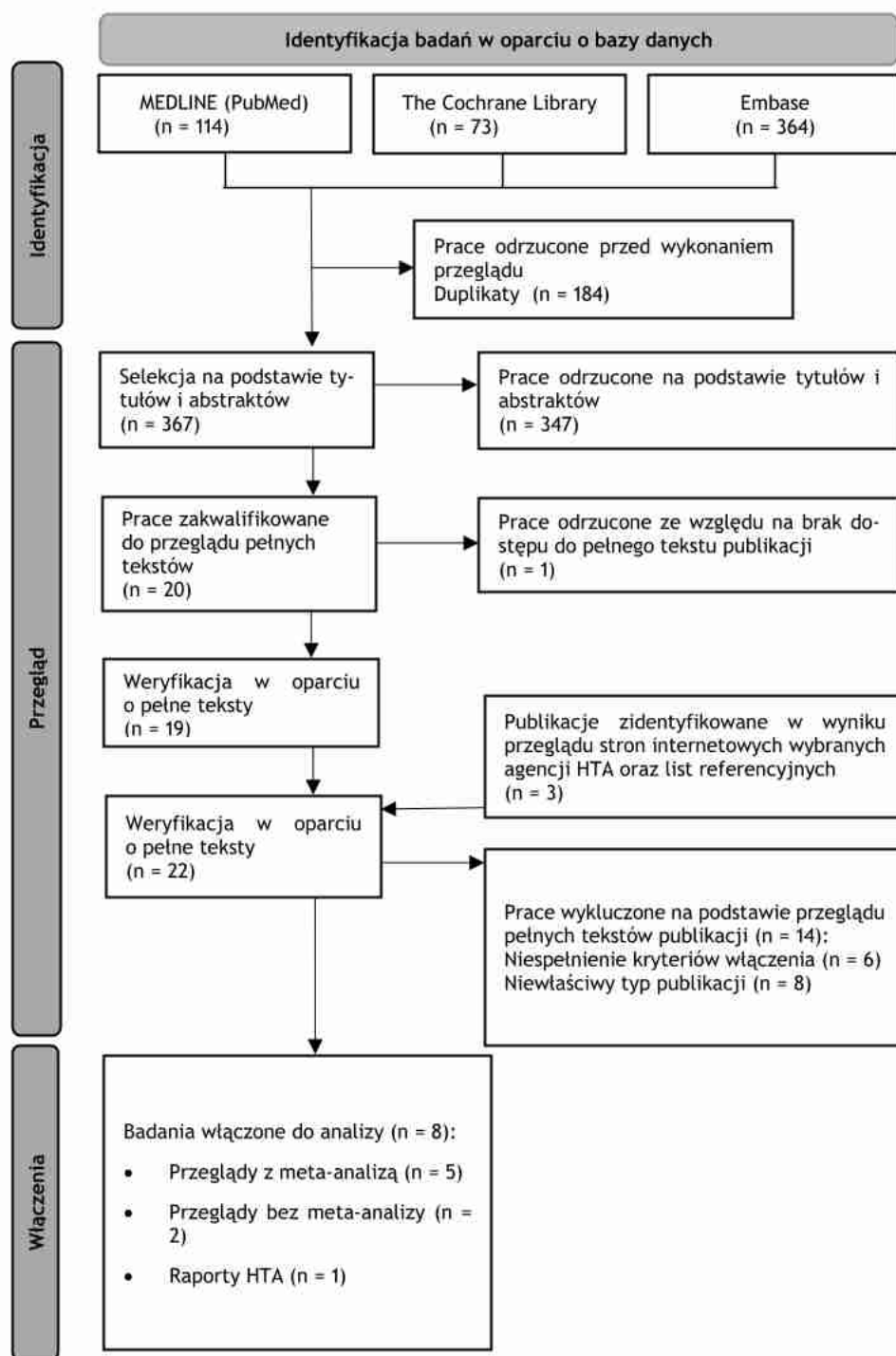
- skuteczności praktycznej lub
- bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla wutrisyranu oceniono wstępnie 551 abstraktów. Po wykluczeniu 184 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 20 publikacji, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeszukania list referencyjnych, zidentyfikowano i włączono raport ICER 2024 oraz meta-analizę Prata 2025. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono raport NICE 2025, dotyczący wykorzystania wutrisyranu w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 8 prac. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 12.1 i 13.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki przedstawiono poniżej.



Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.

2.2.2 Charakterystyka włączonych opracowań

Do opracowania włączono ostatecznie dwa przeglądy systematyczne, pięć meta-analiz oraz jeden raport HTA. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 125). Szczegółową charakterystykę włączonych opracowań przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Autherith 2025	Do 23 lutego 2025 r. EMBASE i MEDLINE	IA	Ocena skuteczności leczenia ukierunkowanego na modyfikację choroby u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR.	Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtetynowej	Celowane leczenie farmakologiczne	Randomizowane badania kliniczne	Skuteczność kliniczna	Meta-analiza
Prata 2025	Do września 2024 r. MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane	IA	Ocena skuteczności leków specyficznych dla ATTR w porównaniu z placebo w populacji ATTR-CM. Porównanie skuteczności różnych klas leków wykorzystywanych w terapii ATTR.	Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtetynowej.	Celowane leczenie farmakologiczne	Randomizowane badania kliniczne	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	Meta-analiza, w tym meta-analiza sieciowa
Hellenbart 2025	Do sierpnia 2024 r. MEDLINE oraz EMBASE	IB	Analiza literatury dotyczącej farmakologicznych metod leczenia ATTR przebiegającej z kardiomiopatią.	Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtetynowej	Celowane leczenie farmakologiczne	Randomizowane badania kliniczne oraz przeglądy systematyczne z meta-analizą	Skuteczność kliniczna	Analiza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
ICER 2024	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials. Brak informacji o dacie odcięcia.	IB	Ocena dostępnych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej oraz analiza efektywności kosztowej wutrisyranu, tafamidisu oraz akoramidisu stosowanych w terapii kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej.	Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej	Akoramidis, tafamidis oraz wutrisyran	Badania kliniczne, przeglądy systematyczne, materiały konferencyjne, dokumenty regulacyjne, informacje przekazane przez producentów oraz inne nieoficjalne publikacje	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	Analiza jakościowa
Antonopoulos 2025	Do 30 czerwca 2025 r. PubMed (MEDLINE) oraz rejestr ClinicalTrials.gov	IA	Ocena efektywności celowanych metod leczenia ATTR-CM, łącząca wyniki z zakresu skuteczności eksperymentalnej i praktycznej.	Pacjenci z rozpoznaniem ATTR-CM	Celowane leczenie ATTR-CM, w tym akoramidis, eplotersen, inotersen, patisyran, tafamidis oraz wutrisiran	Randomizowane badania kontrolowane oraz nierandomizowane badania kliniczne, porównujące grupę otrzymującą leczenie celowane z grupą placebo/kontrolną; obserwacyjne badania nierandomizowane	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Meta-analiza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Facin 2025	Do 13 kwietnia 2025 r. PubMed, Embase i Cochrane	IA	Ocena skuteczności terapii modyfikujących przebieg ATTR-CM.	Pacjenci z ATTR-CM z potwierdzonym zajęciem mięśnia sercowego	Terapie modyfikujące przebieg ATTR-CM, w tym tafamidis, rewusyran, patisyran, inotersen, akoramidis oraz wutrisyran.	Randomizowane badania kliniczne	Skuteczność kliniczna	Meta-analiza
Piragine 2025	Do 20 lutego 2025 r. MEDLINE (poprzez PubMed), Scopus, Embase oraz CENTRAL (poprzez Cochrane Library)	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii ATTR-CM i ATTR-PN.	Dorośli pacjenci (≥18 lat) z ATTR, niezależnie od płci, obecności chorób współistniejących, stopnia zaawansowania choroby, fenotypu ATTR (tj. polineuropatia, kardiomiopatia lub fenotyp mieszany) oraz genotypu (tj. typ dziki lub wariant genetyczny).	Leki dostępne w leczeniu ATTR, w tym stabilizatory TTR, leki wyciszające ekspresję genu TTR, leki rozbijające włókna amyloidowe oraz przeciwciała antyamyloidowe.	Badania RCT, badania obserwacyjne i badania OLE obejmujące co najmniej 10 pacjentów w grupie, analizy post-hoc oraz analizy eksploracyjne.	Skuteczność kliniczna, skuteczność praktyczna, bezpieczeństwo	Meta-analiza

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*); OLE – otwarta faza przedłużona badania (ang. *open-label extension*); RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); TTR – transtyretyna.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] opisanej w rozdziale 18.

Szczegółową ocenę jakości prac włączonych do opracowania zamieszczono poniżej (Tab. 3). Włączone do przeglądu opracowania uzyskały ogólnie krytycznie niską ocenę, z wyjątkiem opracowania Piragine 2025, które uzyskało ocenę niską. Słabe punkty pojawiały się najczęściej w domenach związanych z przedstawieniem listy prac odrzuconych, wraz z powodami wykluczenia oraz prezentacją źródeł finansowania badań.

Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedzi						
	Prata 2025	Autherith 2025	ICER 2024	Hellenbart 2025	Antonopoulos 2025	Facin 2025	Piragine 2025
Pytanie 1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 2	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 3	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
Pytanie 4	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
Pytanie 6	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Pytanie 7	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
Pytanie 8	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak
Pytanie 9a	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Pytanie 9b	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie	Zawiera tylko randomizowane badania	Tak	Zawiera tylko randomizowane badania	Tak
Pytanie 10	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 11a	Nie	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Tak
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie
Pytanie 12	Tak	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Tak

Pytanie	Odpowiedzi						
	Prata 2025	Autherith 2025	ICER 2024	Hellenbart 2025	Antonopoulos 2025	Facin 2025	Piragine 2025
Pytanie 13	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
Pytanie 14	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
Pytanie 15	Tak	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie	Tak
Pytanie 16	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1 Autherith 2025

2.2.4.1.1 Cel i metodologia przeglądu

Celem omawianego opracowania wtórnego była ocena skuteczności leczenia celowanego u pacjentów z ATTR-CM oraz przeprowadzenie meta-analizy wyników badań klinicznych.

Do analizy włączono cztery randomizowane badania kliniczne – ATTR-ACT, APOLLO-B, ATTRIBUTE-CM oraz HELIOS-B. Przeszukano również bazy danych EMBASE i MEDLINE, pod kątem innych randomizowanych badań obejmujących terapie swoiste stosowane u pacjentów z ATTR-CM, których wyniki opublikowano do 23 lutego 2025 roku. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań. Dodatkowo, dla badań ATTR-ACT i ATTRIBUTE, pozyskano dane w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w okresie zaślepienia z analiz post-hoc, ponieważ nie były one podane w oryginalnych publikacjach. Dane dotyczące wyników badań przedłużonych nie zostały uwzględnione, ponieważ po zakończeniu okresu zaślepienia dopuszczano przejście pacjentów z grupy placebo do grupy aktywnego leczenia.

W meta-analizie uwzględniono wyniki dotyczące:

- zgonu z dowolnej przyczyny,
- zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- zmiany wyniku KCCQ-OS,
- zmiany dystansu w 6-MWT,

- zmiany stężenia NT-proBNP w surowicy.

Analizę łącznych wyników przeprowadzono z wykorzystaniem ważenia odwrotnością wariancji. Heterogeniczność efektów między badaniami testowano za pomocą statystyki I^2 oraz modelu efektów losowych. Wszystkie badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Równoczesne leczenie tafamidem było dopuszczalne w badaniach APOLLO-B (25% pacjentów), ATTRibute (18% pacjentów) oraz HELIOS-B (40% pacjentów), co mogło wpłynąć na poprawę wyników zarówno w ramieniu interwencji, jak i placebo.

Zidentyfikowano różnice między badaniami w zakresie definicji zdarzeń sercowo-naczyniowych – w badaniach ATTR-ACT i ATTRibute uwzględniano jedynie hospitalizacje związane z układem sercowo-naczyniowym, natomiast w badaniu HELIOS-B dodatkowo brano pod uwagę pilne wizyty z powodu niewydolności serca.

2.2.4.1.2 Wyniki

Charakterystyka populacji

Do analizy włączono dane 2086 pacjentów. Średni wiek kohorty wynosił 76 lat. Wśród wszystkich chorych 90,8% stanowili mężczyźni, a u 84,9% pacjentów rozpoznano ATTR-CM typu dziedzicznego. We wszystkich badaniach większość pacjentów była w klasie czynnościowej NYHA II (73,4%) oraz w stadium 1 choroby wg NAC (59,9%). W Tab. 4 przedstawiono zestawienie charakterystyk początkowych pacjentów w analizowanych badaniach.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów różniła się istotnie między badaniami:

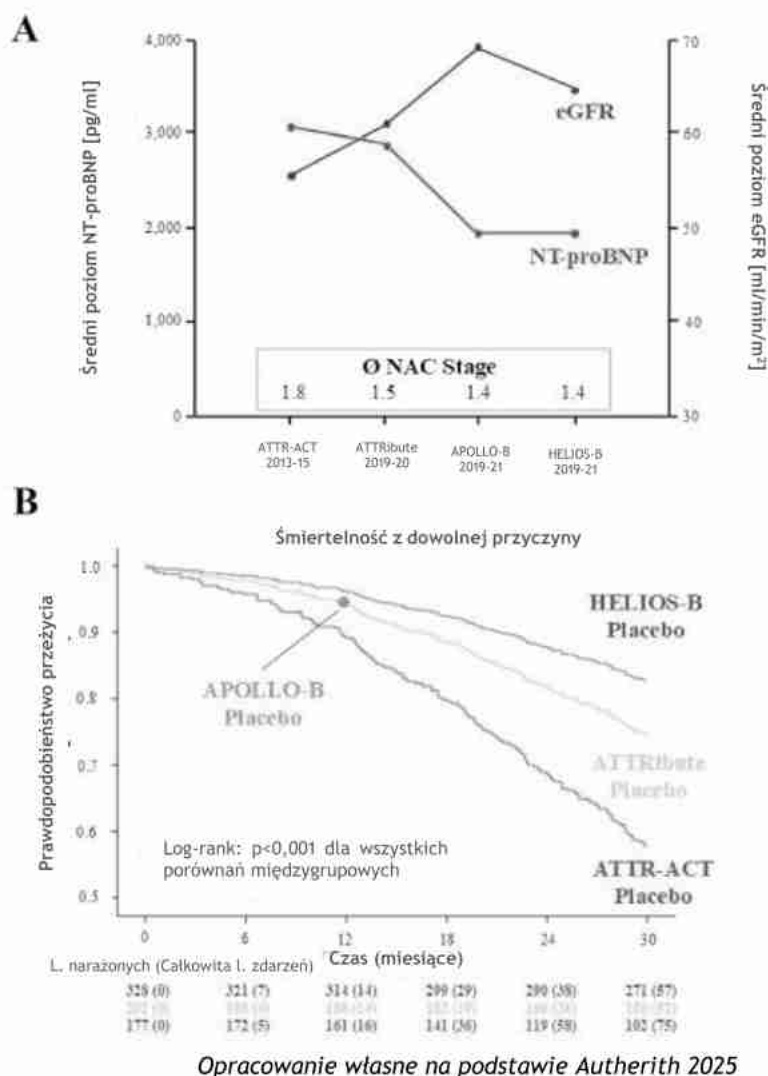
- średni poziom NT-proBNP wynosił od 3062 pg/ml w badaniu ATTR-ACT do 1911 pg/ml w badaniu HELIOS-B,
- średni poziom eGFR wynosił od 56 ml/min/1,73 m² w badaniu ATTR-ACT do 69 ml/min/1,73 m² w APOLLO-B,
- odsetek pacjentów z niewydolnością serca w klasie czynnościowej NYHA III był najwyższy w badaniu ATTR-ACT (32%) i niższy w pozostałych badaniach,
- częstość stadium 3 wg NAC była najwyższa w badaniu ATTR-ACT (20,0%), a najniższa w badaniu HELIOS-B (4,6%),
- częstość występowania postaci dziedzicznej ATTR-CM była najwyższa w badaniach ATTR-ACT (24,0%) i APOLLO-B (19,7%), niższa natomiast w badaniach HELIOS-B (11,6%) i ATTRibute (9,7%).

Konsekwencją zaobserwowanych różnic w początkowych profilach ryzyka było wystąpienie rozbieżności w zakresie śmiertelności i częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ciągu 30 miesięcy obserwacji częstości zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach placebo wynosiły:

- 42,4% i 60,5% w badaniu ATTR-ACT,
- 25,7% i 43,1% w badaniu ATTRibute,

- 17,4% i 27,7% w badaniu HELIOS-B.

Wszystkie porównania wykazały istotne statystycznie różnice ($p < 0,001$). Graficzne przedstawienie różnic w zakresie profili ryzyka i śmiertelności przedstawiono na Rys. 3.



Rys. 3. Różnice w wyjściowych profilach ryzyka (A) oraz śmiertelnościach w grupach placebo (B) w poszczególnych badaniach [Autherith 2025].

Tab. 4. Zestawienie charakterystyk początkowych w badaniach ATTR-ACT, ATTRIBUTE, APOLLO-B i HELIOS-B [Autherith 2025].

Badanie	ATTR-ACT	ATTRIBUTE	APOLLO-B	HELIOS-B	Całkowita populacja
Lek	Tafamidis	Akoramidis	Patisyran	Wutrisiran	—
Okres rekrutacji do badania	grudzień 2013 - sierpień 2015	kwiecień 2019 - październik 2020	kwiecień 2019 - maj 2021	grudzień 2019 - sierpień 2021	—
Liczba pacjentów	441	632	359	654	2086
Czas obserwacji, mediana (lata)	2,5	2,5	1,0	3,0	—
Wiek, średnia, lata	74,3 (7,0)	77,3 (6,6) ^a	76,0 (11,0) ^{ab}	76,0 (10,0) ^{ab}	76,0 (8,7)
Mężczyźni, n (%)	398 (90,2)	570 (90,2)	321 (89,4)	605 (92,5)	1894 (90,8)
Rasa, n (%)					
Biała	357 (81,0)	555 (87,8) ^a	278/354 (78,5)	552 (84,4) ^{ac}	1742/2081 (83,7)
Azjatycka	18 (4,1)	13 (2,1) ^c	38/354 (10,7) ^{ab}	37 (5,7) ^{bc}	106/2081 (5,1)
Czarna	63 (14,3)	30 (4,7) ^a	31/354 (8,8) ^{ab}	47 (7,2) ^a	171/2081 (8,2)
Inna/nieraportowana	3 (0,7)	34 (5,4) ^a	7/354 (2,0)	18 (2,8) ^a	62/2081 (3,0)
Typ ATTR					
ATTRwt, n (%)	335 (76,0)	571 (90,3) ^a	288 (80,2) ^b	578 (88,4) ^{ac}	1772 (84,9)
ATTRv, n (%)	106 (24,0)	61 (9,7) ^a	71 (19,7) ^b	76 (11,6) ^{ac}	314 (15,1)
Klasa NYHA, n (%)					
I	37 (8,4)	68 (10,8)	25 (7,0)	84 (12,8) ^a	214 (10,3)
II	263 (59,6)	455 (72,0) ^a	306 (85,2) ^{ab}	508 (77,7) ^{abc}	1532 (73,4)
III	141 (32,0)	109 (17,2) ^a	28 (7,8) ^{ab}	62 (9,5) ^{ab}	330 (15,8)
Stadium NAC, n (%)					
1	146/350 (41,7)	361 (57,1) ^a	244 (68,0) ^{ab}	437 (66,8) ^{ab}	1188/1995 (59,5)
2	134/350 (38,3)	203 (32,1)	91 (25,3) ^{ab}	187 (28,6) ^a	615/1995 (30,8)

3	70/350 (20,0)	68 (10,8) ^a	24 (6,7) ^{ab}	30 (4,6) ^{ab}	192/1995 (9,6)
Wynik 6-MWT, m	352 (123)	—	363 (100)	375 (100) ^a	365 (108)
Wynik KCCQ-OS, punkty	66,7 (21,5)	NR	70,1 (21,0) ^a	72,7 (19,7) ^a	70,2 (20,6)
Parametry laboratoryjne					
NT-proBNP, pg/ml	3062 (2260)	2872 (2144)	1911 (1454) ^{ab}	1911 (1561) ^{ab}	2446 (1898)
eGFR, ml/min/1,73m ²	55,7 (15,9)	61,0 (18,3) ^a	69,0 (21,7) ^{ab}	64,5 (21,9) ^{abc}	62,8 (20,3)

NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); ATTRv – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego

^a p < 0,05 dla porównania z ATTR-ACT

^b p < 0,05 dla porównania z ATTRibute

^c p < 0,05 dla porównania z APOLLO-B

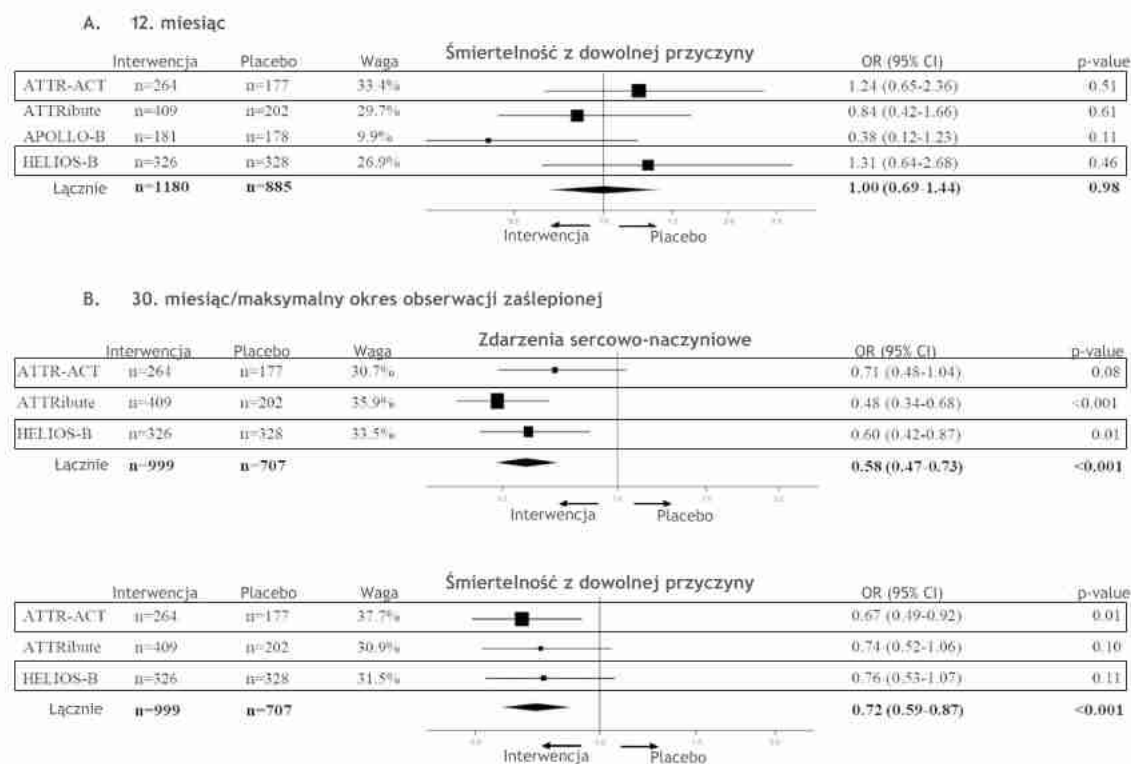
Śmiertelność i zdarzenia sercowo-naczyniowe

Dane dotyczące zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 12 miesięcy obserwacji były dostępne dla wszystkich analizowanych badań. Łącznie odnotowano 129 zgonów wśród 2065 pacjentów. Biorąc pod uwagę zbiorcze wyniki, nie zaobserwowano korzyści zdrowotnych w zakresie śmiertelności w porównaniu z placebo (po 12 miesiącach obserwacji: OR = 1,00; 95% CI: 0,69-1,44; $p = 0,98$; $I^2 < 0,1\%$). W badaniach ATTR-ACT i HELIOS-B wartości OR po 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 1,24 (95% CI: 0,65-2,36) oraz 1,31 (95% CI: 0,64-2,68).

Dane dotyczące zgonu z dowolnej przyczyny i częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych z okresu przekraczającego 12 miesięcy były dostępne wyłącznie dla badań ATTR-ACT, ATTRIBUTE i HELIOS-B. Łącznie 414 spośród 1706 pacjentów zmarło, a 593 doświadczyło zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu 30 miesięcy obserwacji.

W analizie zbiorczej stosowanie leczenia celowanego wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 28% (HR = 0,72; 95% CI: 0,59-0,87; $p < 0,001$; $I^2 < 0,1\%$) oraz redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o 42% (OR = 0,58; 95% CI: 0,47-0,73; $p < 0,001$; $I^2 = 9\%$).

W 30-miesięcznym okresie obserwacji, stosowanie wutrisyranu związane było z redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o 40% (OR = 0,60; 95% CI: 0,42-0,87; $p < 0,001$) oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 24% (OR = 0,76; 95% CI: 0,53-1,07; $p = 0,11$). W przypadku tafamidisu zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o 29% (OR = 0,71; 95% CI: 0,48-1,04; $p = 0,08$) oraz redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 33% (OR = 0,67; 95% CI: 0,49-0,92; $p = 0,01$).



Opracowanie własne na podstawie Autherith 2025

Rys. 4. Wyniki dotyczące śmiertelności i występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [Autherith 2025].

Jakość życia, sprawność funkcjonalna i NT-proBNP

W ramach opracowania Autherith 2025 analizowano również zmiany wyników 6-MWT, wyników KCCQ-OS oraz poziomu NT-proBNP. Po 12 miesiącach obserwacji:

- stosowanie leczenia celowanego związane było ze spowolnieniem spadku dystansu przebytego podczas 6-MWT (średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów [LS]: +12,9 m; 95% CI: -4,1-29,8); $p = 0,10$; $I^2 = 92\%$),
- terapie swoiste istotnie zmniejszały spadek wyniku KCCQ-OS (średnia różnica LS: +4,7 pkt; 95% CI: 2,3-7,0; $p < 0,001$; $I^2 = 78\%$),
- zaobserwowano istotne zmniejszenie wzrostu poziomu NT-proBNP (współczynnik geometryczny: 0,80; 95% CI: 0,74-0,85; $p < 0,001$; $I^2 < 0,1\%$).

Po 30 miesiącach obserwacji leczenie celowane wpłynęło na:

- istotne zmniejszenie spadku dystansu w 6-MWT (średnia różnica LS: +46,8 m; 95% CI: 18,0-75,7; $p < 0,001$; $I^2 = 89\%$),
- poprawę wyniku KCCQ-OS (średnia różnica LS: +9,7 pkt; 95% CI: 5,1-14,4; $p < 0,001$; $I^2 = 94\%$),

- zmniejszenie poziomu NT-proBNP (współczynnik geometryczny: 0,60; 95% CI: 0,47-0,77; $p < 0,001$; $I^2 = 88\%$).

W ciągu 30 miesięcy obserwacji, zarówno w badaniu ATTR-ACT, jak i HELIOS-B wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie zmiany dystansu przebytego w 6-MWT oraz wyniku KCCQ-OS. Dodatkowo, w badaniu HELIOS-B, zaobserwowano istotną poprawę pod kątem stężenia NT-proBNP w surowicy. Podsumowanie wyników dotyczących dystansu w 6-MWT, wyniku KCCQ-OS oraz poziomu NT-proBNP przedstawiono na Rys. 5.

2.2.4.1.3 Podsumowanie i wnioski

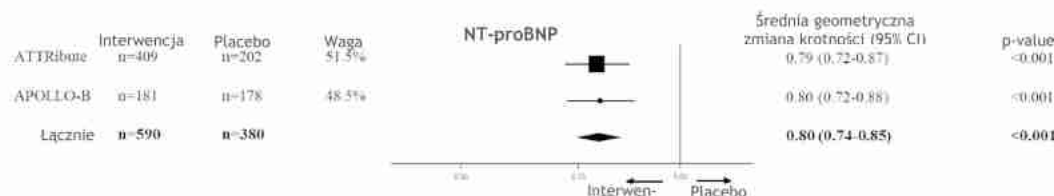
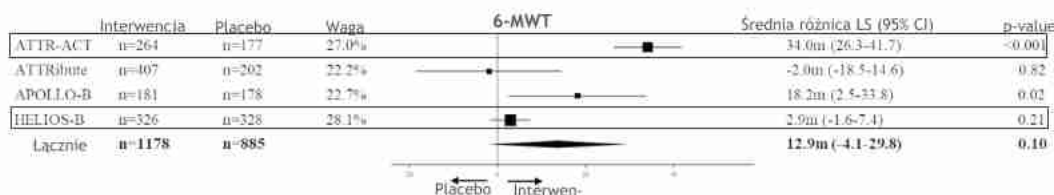
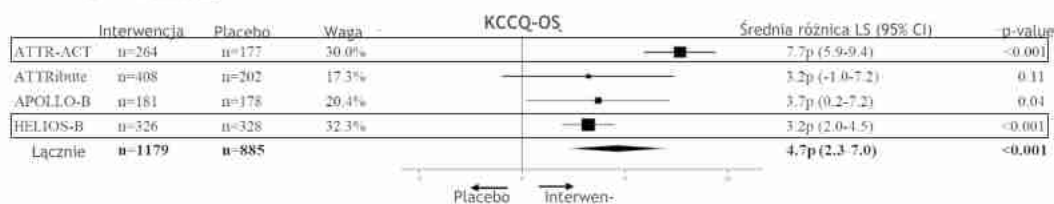
Celem opracowania Autherith 2025 była meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących wpływu leczenia ukierunkowanego, stosowanego u chorych na ATTR-CM, na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Autorzy analizy wykazali, że w porównaniu z placebo, terapia swoista wykazuje korzystne efekty zdrowotne w zakresie sprawności funkcjonalnej, biomarkerów sercowych, jakości życia, redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z dowolnej przyczyny przy długotrwałym leczeniu.

W opracowaniu analizowano skuteczność leków takich jak wutrisyran, tafamidis, patisyran oraz akoramidis. Poszczególne leki działają na różne etapy rozwoju ATTR-CM i mogą mieć potencjalnie synergiczne działanie. Mimo że w niektórych badaniach (APOLLO-B, ATTRIBUTE, HELIOS-B) dopuszczano równoczesne stosowanie tafamidisu, żadne z nich nie osiągnęło wystarczającej mocy statystycznej do oceny skuteczności terapii skojarzonej. Hipoteza dotycząca dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania terapii wielolekowych wymaga potwierdzenia w ramach ukierunkowanych badań klinicznych. Autorzy analizy zaznaczyli, że porównanie wielkości korzyści zdrowotnych pomiędzy lekami może być mylące, ze względu na znaczące rozbieżności w profilach wyjściowego ryzyka między badaniami. Przypuszczalnie heterogeniczność ta stanowi odzwierciedlenie świadomości i tempa rozpoznania choroby w czasie rekrutacji pacjentów do omawianych badań.

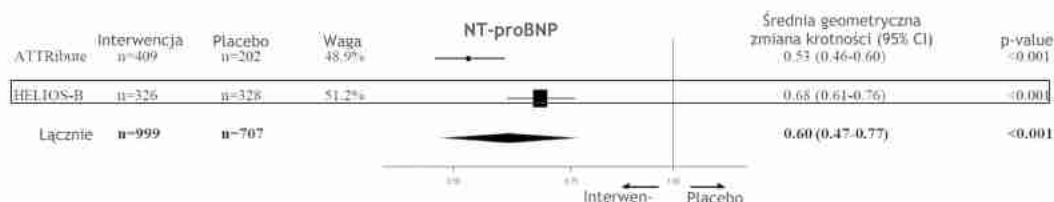
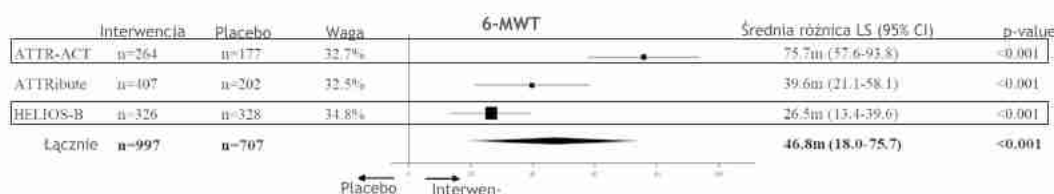
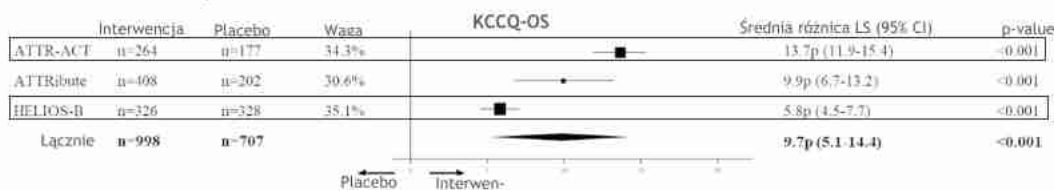
Nasilenie choroby było najwyższe w populacji badania ATTR-ACT, jako że pacjenci ci mieli najwyższe poziomy biomarkerów sercowych, najbardziej upośledzoną czynność nerek i najwyższe średnie stadium NAC. Z kolei badanie HELIOS-B obejmowało stosunkowo najzdrowszą populację spośród analizowanych badań. Różnice te skutkowały znacząco odmiennym ryzykiem zgonu w grupach placebo – w ciągu 30 miesięcy obserwacji śmiertelność w badaniach ATTR-ACT oraz HELIOS-B różniła się 2,5-krotnie. Zaznaczono jednak, że wpływ leczenia swoistego na ryzyko zgonu był względnie spójny, niezależnie od rodzaju leku i profilu ryzyka pacjentów. Warto podkreślić, że na efekt ten mogą wpływać zmodyfikowane kryteria włączenia i wyłączenia w poszczególnych badaniach.

W opracowaniu podkreślono, że wielkość korzyści zdrowotnych płynących z zastosowania terapii celowanych należy interpretować w kontekście charakterystyki badanej populacji. Fakt ten uniemożliwia proste porównania między lekami. Do ograniczeń analizy zaliczyć można także znaczącą przewagę mężczyzn (ok. 90%), rasy białej (ok. 85%) oraz postaci ATTRwt (ok. 85%) w populacji badanej. Nierównowaga ta ogranicza możliwość uogólnienia wyników. Ponadto interpretacja wyników może być zaburzona przez różnice w definicji zdarzeń sercowo-naczyniowych między badaniami.

B. 12. miesiąc



C. 30. miesiąc



Opracowanie własne na podstawie Autherith 2025

Rys. 5. Wyniki dotyczące jakości życia, sprawności funkcjonalnej i poziomu NT-proBNP [Autherith 2025].

2.2.4.2 Prata 2025

2.2.4.2.1 Cel i metodologia przeglądu

Celem opracowania Prata 2025 było porównanie skuteczności leczenia ukierunkowanego z placebo oraz ocena efektywności różnych klas terapeutycznych u pacjentów z ATTR-CM.

W przeglądzie systematycznym nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji, statusu badania ani języka. Do analizy kwalifikowano badania spełniające następujące kryteria:

- randomizowane badania kontrolowane (RCT),
- porównanie terapii takich jak: tafamidis, akoramidis, patisyran, wutrisyran, inotersen i eplontersen, z placebo,
- badania obejmujące pacjentów z ATTR-CM,
- badania prezentujące dane z zakresu predefiniowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa:
 - śmiertelność z dowolnej przyczyny,
 - śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - drugorzędowe punkty końcowe:
 - hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
 - hospitalizacje z dowolnej przyczyny,
 - dowolne zdarzenia niepożądane,
 - sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane,
 - masa lewej komory serca,
 - podłużne odkształcenie lewej komory.

Z analizy wykluczono opracowania, które:

- nie raportowały wyników dla żadnego z określonych punktów końcowych,
- obejmowały nakładające się populacje pacjentów,
- były abstraktami konferencyjnymi.

Przeszukaniem objęto prace zamieszczone w bazach Medline (PubMed), EMBASE oraz Cochrane do września 2024 roku. Proces selekcji obejmował wstępną analizę tytułów i abstraktów, a następnie dokładną ocenę pełnych tekstów potencjalnie kwalifikujących się badań.

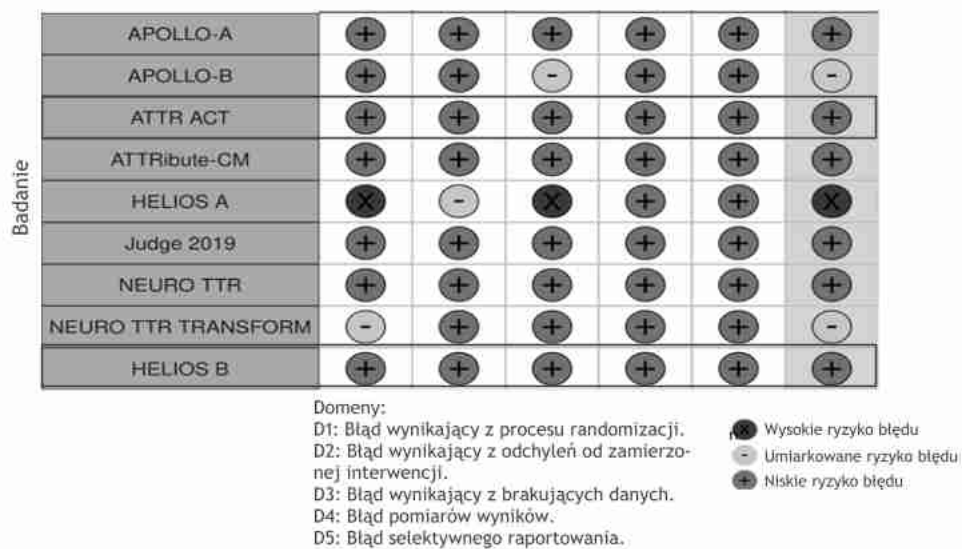
Ryzyko błędu systematycznego oceniano wg kryteriów Cochrane. Przeprowadzono także analizę błędu typu „małe badanie” oraz ocenę jakości dowodów. Heterogeniczność oceniano za pomocą testu Q Cochrana oraz statystyki I^2 .

Dodatkowo przeprowadzono analizę sieciową, w celu pośredniego porównania różnych terapii swoistych dla ATTR-CM. W pierwszym kroku dokonano bezpośrednich porównań za pomocą dwuwymiarowej meta-analizy par binarnych z zastosowaniem modelu efektów losowych opartego na metodzie *Restricted Maximum Likelihood* (REML). Następnie wygenerowano wykresy sieciowe w celu wizualizacji powiązań włączonych badań. Spójność oceniano przy użyciu wykresów *node-splitting*, porównując oszacowania bezpośrednie i pośrednie testem Pearsona. W celu porównania prawdopodobieństw skuteczności leczenia zastosowano wskaźnik P-score, mieszczący się w zakresie od 0 (najgorszy wynik) do 1 (najlepszy wyniki). Wielkość efektu sieciowego oszacowano przy użyciu podejścia REML z efektami losowymi. Ramiona badań z zerową liczbą zdarzeń zostały wyłączone z analizy.

2.2.4.2.2 Wyniki przeglądu, ocena błędu systematycznego oraz ocena jakości dowodów

W wyniku przeszukania literatury zidentyfikowano 632 opracowania. Ostatecznie do analizy włączono 9 badań randomizowanych. Łącznie badania obejmowały 2713 pacjentów, z czego 1160 (59,34%) otrzymywało terapie ukierunkowane na modyfikację choroby. Średni wiek uczestników wynosił 68,34 roku, większość stanowili mężczyźni (86,86%), a 15,15% miało klasę NYHA $\geq$ III. Średni czas obserwacji wynosił 26,26 miesiąca. Charakterystykę badań przedstawiono w Tab. 5.

Sześć badań oceniono jako obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach. Dwa badania oceniono jako budzące wątpliwości, a jedno jako obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego (por. Rys. 6). Nie zidentyfikowano błędu typu „małe badanie”. Jakość dowodów oceniona wg skali GRADE była wysoka dla: śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, poważnych zdarzeń niepożądanych, sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz podłużnego odkształcenia lewej komory. W przypadku pozostałych wyników pewność dowodów mieściła się w zakresie od umiarkowanej do niskiej (por. Tab. 6).



Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach klinicznych [Prata 2025].

Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach [Prata 2025].

Badanie	Okres obserwacji, miesiące	Interwencja/grupa kontrolna	Liczba pacjentów	Wiek, średnia	Kobiety, n (%)	Klasa NYHA, n (%)			Stadium ATTR, n (%)			NT-pro-BNP, średnia, pg/ml	Typ ATTR	
						I	II	≥III	NAC 1	NAC 2	NAC 3		ATTRv	AT-TRwt
APOLLO-A 2018	18	Patisyran	90	60	22 (24)	34 (37,8)	56 (62,2)	0	N/A	N/A	N/A	756,4	90 (100)	0
		Placebo	36	62	6 (16,6)	16 (44,4)	20 (55,6)	0	N/A	N/A	N/A	845,7	36 (100)	0
APOLLO-B 2023	12	Patisyran	181	76*	20 (11,05)	10 (6)	156 (86)	15 (8)	124 (69)	46 (25)	11 (6)	2022	37 (20)	144 (80)
		Placebo	178	76*	18 (10,11)	15 (8)	150 (84)	13 (7)	120 (67)	45 (25)	13 (7)	1955,2	28 (19)	144 (80)
ATTR-ACT 2018	30	Tafamidis (20-80 mg)	264	74,5	23 (8,7)	24 (9,1)	162 (61,4)	78 (29,5)	N/A	N/A	N/A	2995,9	63 (23,9)	201 (76,1)
		Placebo	177	74,1	20 (11,3)	13 (7,3)	101 (57,1)	63 (35,6)	N/A	N/A	N/A	3161	43 (24,3)	134 (75,7)
ATTRi-bute-CM 2024	30	Akoramidis	421	77,4	37 (8,8)	51 (12,1)	293 (69,6)	77 (18,3)	N/A	N/A	N/A	2946	41 (9,7)	380 (90,3)
		Placebo	211	77,1	25 (11,8)	17 (8,1)	162 (76,8)	32 (15,2)	N/A	N/A	N/A	2725	20 (9,5)	191 (90,5)
HELIOS A 2022	72	Wutrisyran	40	63,5	8 (20,0)	4 (10)	20 (50)	0	N/A	N/A	N/A	824,8	40 (100)	0
		Placebo	36	62	6 (16,67)	16 (44,4)	20 (55,6)	0	N/A	N/A	N/A	845,7	36 (100)	0
JUDGE 2019	1	Akoramidis 400 mg/800 mg	16/16	72,1 /76,1	2 (12)/ 2 (12)	0/0	10 (62) /	6 (38) / 3	N/A	N/A	N/A	3280,3/ 2630,4	6 (38) / 5 (31)	N/A
		Placebo	17	72,7	0	0	12 (71)	5 (29)	N/A	N/A	N/A	2611,3	3 (18)	N/A
NEURO TTR 2019	15	Inotersen	112	59	35 (31)	N/A	N/A	N/A	74 (66)	38 (34)	0	N/A	112 (100)	0
		Placebo	60	59,5	19 (32)	N/A	N/A	N/A	42 (70)	18 (30)	0	N/A	60 (100)	0
NEURO TTR	16,5	Eplontersen	144	53	44 (31)	N/A	N/A	N/A	115 (79,8)	29	0	N/A	144 (100)	0
		Placebo	60	59,5	19 (32)	N/A	N/A	N/A	42 (70)	18 (30)	0	N/A	60 (100)	0

TRANS- FORM 2023														
HELIOS-B 2024	42	Wutrisyran	326	77*	27 (8)	49 (150)	250 (77)	27 (8)	208 (64)	100 (31)	8 (6)	2021	37 (11)	289 (89)
		Placebo	328	76*	22 (7)	35 (11)	258 (79)	35 (11)	229 (70)	87 (27)	12 (4)	1801	39 (12)	289 (88)

Tab. 6. Ocena jakości dowodów wg GRADE [Prata 2025].

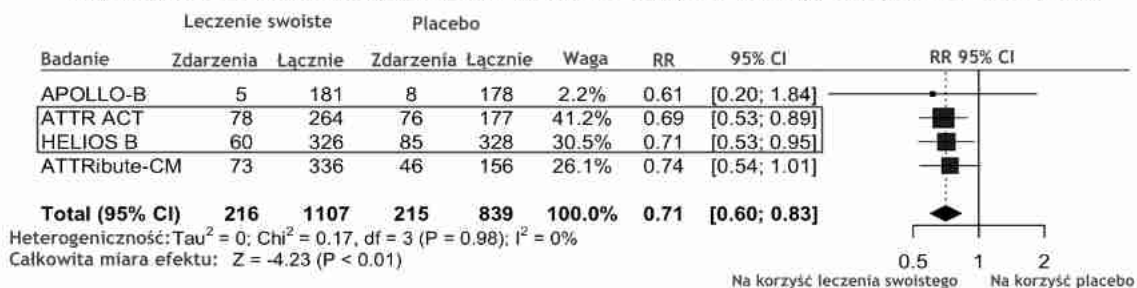
Punkt końcowy	Liczba badań RCT	Liczba pacjentów	Średni efekt (95% CI)	Heterogeniczność	Ocena według GRADE
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	6	2151	RR = 0,70 (0,60; 0,83)	I ² = 0%	Wysoka
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	3	926	RR = 0,73 (0,52; 1,01)	I ² = 0%	Niska
Podłużne odkształcenie lewej komory	5	1110	SMD = -0,22 (-0,34; -0,10)	I ² = 17%	Wysoka
Masa lewej komory	4	669	MD = -9,11 (-16,4; -1,82)	I ² = 0%	Umiarkowana
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	2	800	RR = 0,94 (0,85; 1,04)	I ² = 0%	Niska
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2	800	RR = 0,86 (0,71; 1,05)	I ² = 0%	Niska
Zdarzenia niepożądane	4	1481	RR = 1,0 (0,98; 1,01)	I ² = 41%	Umiarkowana
Poważne zdarzenia niepożądane	5	2135	RR = 0,91 (0,86; 0,97)	I ² = 0%	Wysoka
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	6	2288	RR = 0,90 (0,81; 0,99)	I ² = 39%	Wysoka
Sercowo-naczyniowe poważne zdarzenia niepożądane	4	1215	RR = 0,98 (0,82; 1,18)	I ² = 0%	Umiarkowana

2.2.4.2.3 Wyniki meta-analizy dotyczące skuteczności

W analizie łącznej wyników badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności w populacji ATTR-CM, wśród pacjentów otrzymujących terapie swoiste dla TTR stwierdzono istotne zmniejszenie zarówno śmiertelności całkowitej (RR = 0,71; 95% CI: 0,60-0,83; $p < 0,001$; I² = 0%), jak i śmiertelności sercowo-naczyniowej (RR = 0,71; 95% CI: 0,51-0,99; $p = 0,041$; I² = 0%). Wyniki zaprezentowano na Rys. 7 oraz Rys. 8.

Zarówno w badaniu HELIOS-B, jak i ATTR-ACT zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie śmiertelności z dowolnej przyczyny (wutrisyan: RR = 0,71; 95% CI: 0,53-0,95); tafamidis: RR = 0,69; 95% CI: (0,53; 0,89). Wpływ leczenia swoistego na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych analizowany był wyłącznie w badaniach APOLLO-B oraz ATTR-ACT. Tafamidis istotnie zmniejszał śmiertelność sercowo-naczyniową (RR = 0,71; 95% CI: 0,51-0,99).

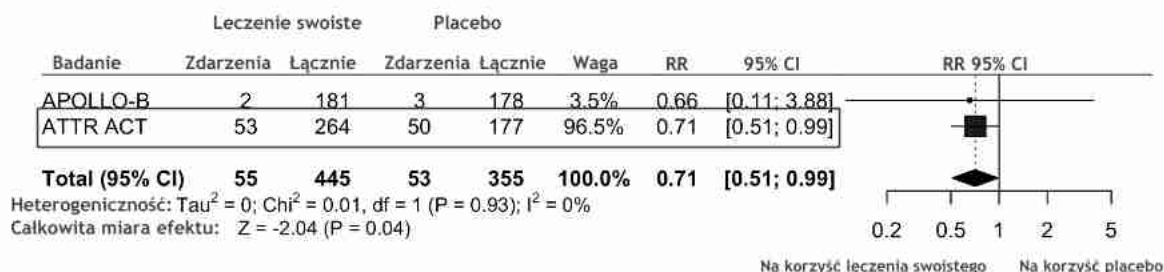
Śmiertelność z dowolnej przyczyny w badaniach poświęconych populacji ATTR-CM



Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

Rys. 7. Wyniki badań klinicznych dotyczące śmiertelności z dowolnej przyczyny [Prata 2025].

Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniach poświęconych populacji ATTR-CM

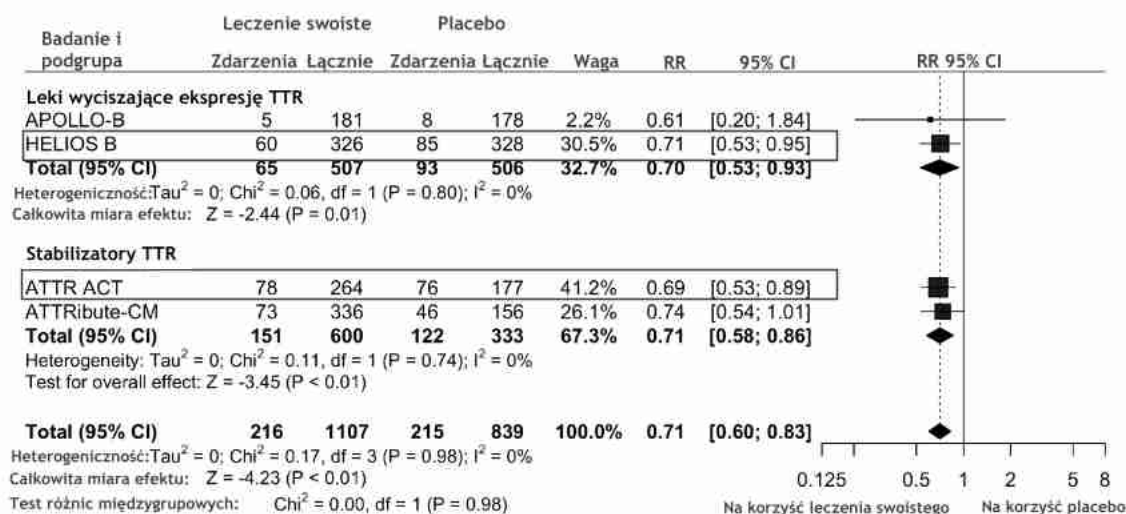


Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

Rys. 8. Wyniki badań klinicznych dotyczące śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [Prata 2025].

Analiza podgrup wykazała, że zarówno stabilizatory TTR (RR = 0,71; 95% CI: 0,58-0,86; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$), jak i terapie wyciszające ekspresję TTR (RR = 0,70; 95% CI: 0,53-0,93; $p = 0,015$; $I^2 = 0\%$) istotnie zmniejszały śmiertelność całkowitą. Nie stwierdzono różnic w skuteczności pomiędzy tymi podgrupami ($p = 0,98$).

Śmiertelność z dowolnej przyczyny w badaniach poświęconych populacji ATTR-CM



Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

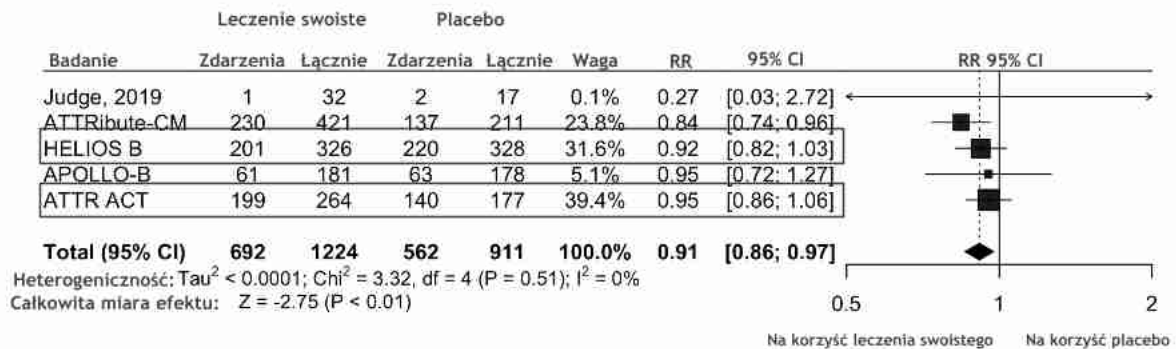
Rys. 9. Analiza w podgrupach dotycząca śmiertelności z dowolnej przyczyny [Prata 2025].

2.2.4.2.4 Wyniki meta-analizy dotyczące bezpieczeństwa

Nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości poważnych zdarzeń niepożądanych ($RR = 0,91$; 95% CI: 0,86-0,97; $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$), zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego ($RR = 0,90$; 95% CI: 0,81-0,99; $p = 0,037$; $I^2 = 39\%$), ani sercowo-naczyniowych poważnych zdarzeń niepożądanych ($RR = 0,98$; 95% CI: 0,82-1,18; $p = 0,861$; $I^2 = 0\%$) pomiędzy grupą terapii swoistych dla TTR a grupą placebo. Dodatkowo, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wszystkich zdarzeń niepożądanych ($RR = 1,0$; 95% CI: 0,98-1,01; $p = 0,66$; $I^2 = 41\%$) pomiędzy grupami.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania wutrisyranu lub tafamidisu.

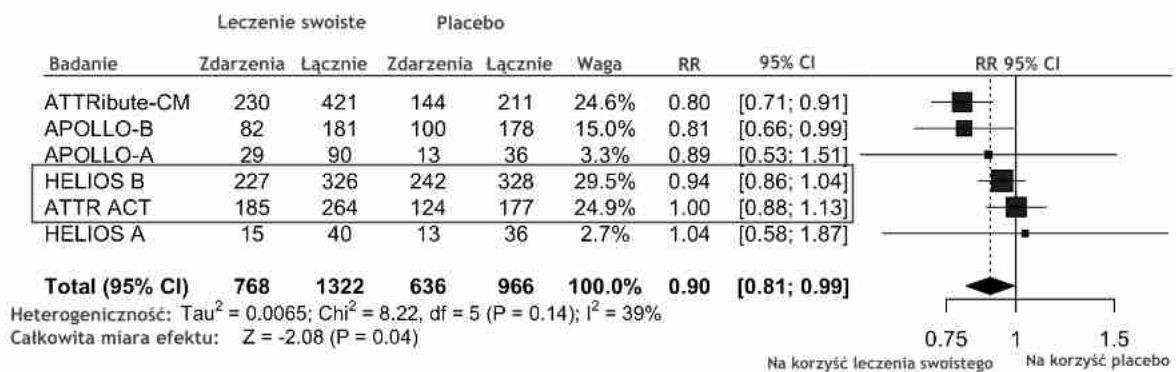
Poważne zdarzenia niepożądane



Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

Rys. 10. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane [Prata 2025].

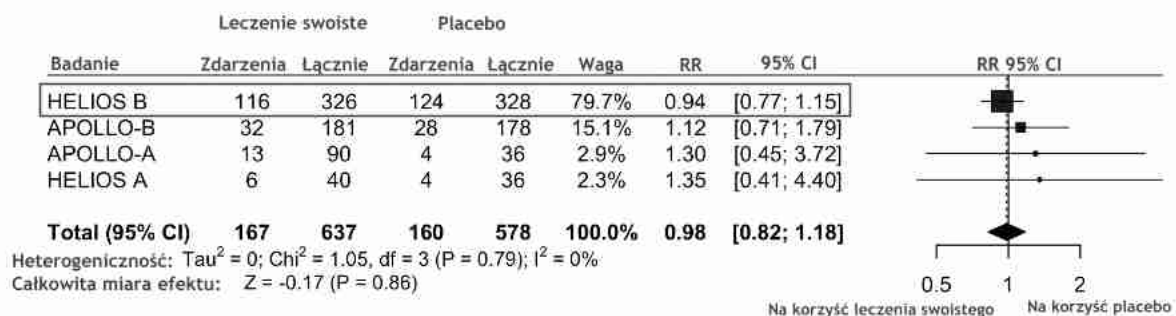
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane



Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

Rys. 11. Analiza bezpieczeństwa – sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane [Prata 2025].

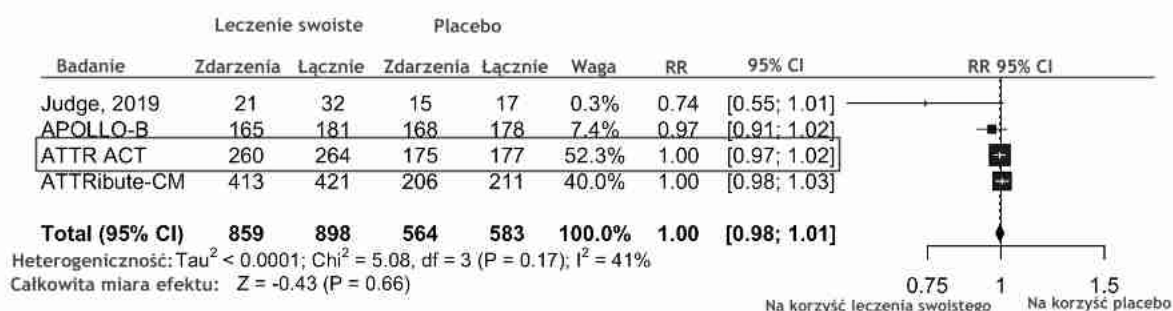
Sercowo-naczyniowe poważne zdarzenia niepożądane



Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

Rys. 12. Analiza bezpieczeństwa – sercowo-naczyniowe poważne zdarzenia niepożądane [Prata 2025].

Wszystkie zdarzenia niepożądane



Opracowanie własne na podstawie Prata 2025

Rys. 13. Analiza bezpieczeństwa – wszystkie zdarzenia niepożądane [Prata 2025].

2.2.4.2.5 Wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny

Meta-analiza sieciowa w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny obejmowała pięć badań RCT, w których interwencjami były patisyran, akoramidis, wutrisyran, tafamidis oraz placebo. W analizie uwzględniono następujące porównania bezpośrednie:

- patisyran vs. placebo (2 RCT, 485 pacjentów),
- wutrisyran vs. placebo (1 RCT, 492 pacjentów),
- akoramidis vs. placebo (1 RCT, 654 pacjentów),
- tafamidis vs. placebo (1 RCT, 441 pacjentów).

W meta-analizie sieciowej, obejmującej śmiertelność z dowolnej przyczyny, nie stwierdzono różnic pomiędzy poszczególnymi terapiami swoistymi dla ATTR-CM (por. Tab. 7). W Tab. 8 przedstawiono wartości P-score dla śmiertelności z dowolnej przyczyny. Wykazano, że wartość P-score dla wutrisyranu wynosi 0,51, a dla tafamidisu 0,63. Najskuteczniejsza okazała się terapia patisyranem (P-score: 0,75).

Tab. 7. Wyniki meta-analizy sieciowej [Prata 2025].

Akoramidis				
1,26 (0,53-3,04)	Patisyran			
0,71 (0,53-0,95)	0,56 (0,25-1,29)	Placebo		
1,03 (0,70-1,52)	0,82 (0,34-1,94)	1,45 (1,13-1,87)	Tafamidis	
0,96 (0,63-1,48)	0,76 (0,31-1,85)	1,36 (0,99-1,86)	0,93 (0,62-1,40)	Wutrisyran

Współczynniki ryzyka wraz z 95% CI dla porównań między terapiami definiowanymi w kolumnach i wierszach. Wartości RR mniejsze niż 1 wskazują na wyższą korzyść terapii z kolumny. Podkreślono wyniki istotne statystycznie. Na czerwono oznaczono porównania uwzględnione w niniejszej analizie.

Tab. 8. Wartość P-score dla śmiertelności z dowolnej przyczyny [Prata 2025].

Interwencja	P-score
Patisyran	0,75
Tafamidis	0,63
Akoramidis	0,57
Wutrisyran	0,51
Placebo	0,03

2.2.4.2.6 Podsumowanie i wnioski

Przegląd systematyczny i meta-analiza zaprezentowana w opracowaniu Prata 2025 wykazały, że terapie ukierunkowane na TTR znacząco zmniejszały śmiertelność z dowolnej przyczyny. Nie stwierdzono różnic między stabilizatorami TTR oraz lekami wyciszającymi ekspresję TTR w zakresie tego punktu końcowego. Ponadto, w analizie uwzględniającej wyłącznie badania zaprojektowane pod kątem oceny skuteczności leczenia w populacji ATTR-CM, terapie swoiste istotnie zmniejszały śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badania dotyczące wutrisyranu i tafamidisu wskazywały na skuteczność terapii w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności. Meta-analiza sieciowa nie wykazała różnic pod kątem skuteczności obu interwencji.

Wszystkie leki uwzględnione w analizie charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo.

2.2.4.3 Hellenbart 2025

2.2.4.3.1 Cel i metodologia przeglądu

Celem przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach opracowania Hellenbart 2025 było zidentyfikowanie dostępnych dowodów dotyczących farmakologicznych metod leczenia amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z kardiomiopatią.

Przeglądem systematycznym objęto prace zamieszczone w bazach danych MEDLINE oraz EMBASE do sierpnia 2024 roku. Wyszukiwanie ograniczono do opracowań w języku angielskim, dotyczących randomizowanych badań klinicznych. Do przeglądu włączano badania, w których oceniano farmakologiczne metody leczenia ATTR-CM i w których pacjenci byli losowo przydzielani do ramienia aktywnego leczenia lub do grupy kontrolnej. Przeglądy systematyczne uwzględniano wyłącznie, gdy opisywane w nich dane zostały poddane meta-analizie. Zwracano uwagę na klinicznie istotne punkty końcowe, w tym oceniające poziom TTR w surowicy, biomarkery progresji, parametry echokardiograficzne, śmiertelność, hospitalizacje, sprawność funkcjonalną oraz jakość życia.

2.2.4.3.2 Wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 390 artykułów, z których 78 spełniło kryteria włączenia. Dodatkowe badania, które nie zostały odnalezione w pierwotnym wyszukiwaniu, zidentyfi-

kowano poprzez ręczne przeszukanie bibliografii uwzględnionych badań oraz strony clinicaltrials.gov pod kątem trwających badań klinicznych. W przypadku braku RCT, opisano dowody pochodzące z badań obserwacyjnych zidentyfikowanych w ramach powyższych ręcznych przeszukiwań.

Porównanie charakterystyki i wyników badań HELIOS-B oraz ATTR-ACT przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Porównanie charakterystyki i wyników badań HELIOS-B i ATTR-ACT zgodnie z raportem Hellenbart 2025.

	Tafamidis	Wutrisyran
Badanie	ATTR-ACT	HELIOS-B
Kryteria włączenia i wyłączenia	Wiek 18-90 lat	Wiek 18-85 lat
	Potwierdzona diagnoza ATTR	Potwierdzona diagnoza ATTR
	IVWT >12 mm	IVWT >12 mm
	Klasa NYHA I-III	Klasa NYHA I-III
	NTproBNP $\geq$ 600 pg/mL	NTproBNP 300-8499 pg/mL
	6-MWT >100 m	6-MWT >150 m
	eGFR >25 ml/min/1,73 m ²	eGFR >30 ml/min/1,73 m ²
Wiek, średnia, lata	74	77
Odsetek mężczyzn	90%	93%
Rasa	Azjatycka: 4%	Azjatycka: 6%
	Czarna: 14%	Czarna: 7%
	Biała: 81%	Biała: 84%
Odsetek ATTRwt-CM	76%	88%
Klasa NYHA	I: 8%	I: 13%
	II: 60%	II: 78%
	III: 32%	III: 9%
Przyjmowanie tafamidisu w chwili przystąpienia do badania	Brak	40%
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Zgon, hospitalizacje w przyczyn sercowo-naczyniowych ^a : 1,7 (95% CI: 1,26-2,29)	Zgon, nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe ^b : 0,72 (95% CI: 0,56-0,93)
Drugorzędowe punkty końcowe	Różnica dystansu w 6-MWT: 75,7 m (p < 0,001)	Zgon: HR = 0,65 (95% CI: 0,46-0,90)
	Różnica wyniku w skali KCCQ-OS: 13,6 pkt (p < 0,001)	Różnica dystansu w 6-MWT: 26,5 m (p < 0,001)
		Różnica wyniku w skali KCCQ-OS: 5,8 pkt (p < 0,001)

^a Analiza hierarchiczna złożonego punktu końcowego przeprowadzona metodą Finkelsteina-Schoenfelda. Dane przedstawione jako współczynnik wygranej (ang. *win ratio*)

^b Złożony punkt końcowy.

NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; IVWT – grubość przegrody międzykomorowej (ang. *interventricular wall thickness*); 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*)

Wutrisyran

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania wutrisyranu w terapii ATTR-CM oceniano w badaniu HELIOS-B. W badaniu brali udział pacjenci z amyloidozą transtyretynową typu dziedzicznego lub dzikiego. Łącznie do badania zakwalifikowano 655 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej wutrisyran w dawce 25 mg podskórnie co 12 tygodni lub placebo przez okres do 36 miesięcy. Do badania włączano zarówno pacjentów, którzy przyjmowali tafamidis, jak i tych, którzy nie otrzymywali leczenia ukierunkowanego.

Charakterystyka pacjentów była zbliżona do tej w innych badaniach fazy III, jednak badanie HELIOS-B obejmowało większy odsetek chorych z ATTR-CM typu dzikiego oraz mniejszy z klasą czynnościową NYHA III w porównaniu do badania ATTR-ACT. W obu ramionach leczenia odnotowano podobną częstość stosowania tafamidisu w chwili przystąpienia do badania (40%) oraz rozpoczęcia terapii tafamidisem w trakcie badania (22%).

W badaniu HELIOS-B wutrisyran obniżył ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego zgon z dowolnej przyczyny oraz nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, o 28% w całej badanej populacji (HR = 0,72; 95% CI: 0,56-0,93; p = 0,01). Różnice między ramionami leczenia zaczęły się uwidaczniać między 6. a 12. miesiącem leczenia. Korzyść w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego była widoczna niezależnie od stosowania tafamidisu na początku badania, jednak istotność statystyczną osiągnięto tylko u pacjentów, którzy nie byli wcześniej nim leczeni (bez wcześniejszego stosowania tafamidisu: HR = 0,67; 95% CI: 0,49-0,92; p = 0,02; z wcześniejszym stosowaniem tafamidisu: HR = 0,79; 95% CI: 0,51-1,21).

Zarówno wśród chorych przyjmujących tafamidis, jak i u tych, którzy go nie stosowali, ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było istotnie mniejsze (o około 30%) u pacjentów leczonych wutrisyranem, przy czym istotność statystyczną osiągnięto jedynie w grupie monoterapii.

Autorzy opracowania podkreślili, że odsetek przeżycia w grupie placebo w badaniu HELIOS-B był wyższy niż w badaniu ATTR-ACT, co może wynikać z różnic w częstości występowania ATTRwt-CM oraz klasy czynnościowej NYHA III pomiędzy tymi badaniami.

Korzyści zdrowotne w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, wynikające z terapii wutrisyranem były podobne u pacjentów z klasą NYHA I/II (HR = 0,73; 95% CI: 0,55-0,96) oraz klasą NYHA III (HR = 0,68; 95% CI: 0,33-1,41), przy czym w klasie III nie osiągnięto istotności statystycznej. Pacjenci leczeni wutrisyranem wykazywali mniejszy spadek dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu oraz wyników w skali KCCQ-OS oraz częściej wykazywali stabilizację lub poprawę klasy NYHA. Niewydolność serca występowała rzadziej w grupie wutrisyranu niż w grupie placebo (31% vs 39%).

Profil bezpieczeństwa w ramieniu wutrisyranu był porównywalny z grupą placebo. Wyjątkiem były bóle kończyn i stawów, które częściej zgłaszano w grupie wutrisyranu. Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach fazy III należały upadki, biegunka, obrzęki obwodowe, dna moczanowa, duszność, infekcje układu moczowego oraz zawroty głowy - wszystkie te objawy występowały rzadziej u pacjentów otrzymujących wutrisyran.

Tafamidis

Tafamidis w leczeniu ATTR-CM oceniano w ramach badania ATTR-ACT – międzynarodowego, randomizowanego badania fazy III. W badaniu tym 441 pacjentów zostało losowo przydzielonych do jednej z trzech grup: megluminian tafamidisu w dawce 80 mg, megluminian tafamidisu w dawce 20 mg lub placebo, w stosunku 2:1:2. Uczestników stratyfikowano według typu ATTR (dziedziczny lub dziki) oraz wyjściowej klasy czynnościowej NYHA. Okres obserwacji wynosił 30 miesięcy, po czym pacjentom zaproponowano udział w badaniu fazy przedłużonej (LTE).

Łączna analiza wyników grup leczonych tafamidisem (80 mg i 20 mg) wykazała istotną korzyść kliniczną w porównaniu z placebo. Analiza hierarchiczna, obejmująca śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, wykazała przewagę tafamidisu nad placebo (WR = 1,695; 95% CI: 1,255-2,289; $p < 0,001$). Tafamidis wpłynął na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo (29,5% vs 42,9%; HR = 0,70; 95% CI: 0,51-0,96). Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera zaczęły rozchodzić się po około 18 miesiącach leczenia. Roczna liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych również była istotnie niższa w grupie tafamidisu (0,48 vs 0,70; RRR = 0,68; 95% CI: 0,56-0,81), jednak u pacjentów z klasą czynnościową NYHA III hospitalizacje były częstsze w ramieniu tafamidisu. Leczenie tafamidisem skutkowało także spowolnieniem spadku dystansu przebytego w 6-MWT oraz wyników KCCQ-OS.

W analizie post-hoc wykazano, że po uwzględnieniu błędu przeżywalności u pacjentów z klasą NYHA III, tafamidis istotnie zmniejszył częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Kolejne analizy wskazywały, że korzyści z leczenia utrzymywały się niezależnie od typu ATTR oraz wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory serca, a poprawa wyników w skali KCCQ-OS była niezależna od klasy NYHA.

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu ATTR-ACT charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i występowały z podobną częstością w grupach tafamidisu i placebo. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych miało miejsce częściej w grupie placebo niż tafamidisu. W związku z faktem, że progresja niewydolności nerek jest częsta u pacjentów z ATTR-CM, przeprowadzono dodatkową analizę post-hoc. Wykazano, że tafamidis spowalnia pogorszenie funkcji nerek po 30 miesiącach, wpływa na poprawę klasyfikacji przewlekłej choroby nerek i zmniejsza odsetek pacjentów, u których wystąpił złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z dowolnej przyczyny, dializę, przeszczepienie nerki lub spadek eGFR o więcej niż 30% względem wartości wyjściowej.

Pacjenci, którzy ukończyli badanie ATTR-ACT, mogli zostać zakwalifikowani do badania fazy przedłużonej (LTE). W badaniu tym wszyscy pacjenci przyjmowali tafamidis w dawce 61 mg wolnego kwasu dziennie. Dawka ta jest biorównoważna megluminianowi tafamidisu w dawce 80 mg. Analiza wyników badania LTE wskazała na wyższe przeżycie po 51 miesiącach wśród pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg w porównaniu z 20 mg. Porównywano także wyniki pacjentów otrzymujących tafamidis od początku badania RCT z tymi, którzy rozpoczęli leczenie dopiero po fazie randomizowanej. Wcześniejsze rozpoczęcie terapii wiązało się z niż-

szą śmiertelnością (44,9% vs 62,7%; HR = 0,59; 95% CI: 0,44-0,79) oraz mniejszym pogorszeniem wyników KCCQ-OS. W ramach badania LTE wykazano również, że lepsze wyniki uzyskiwano u pacjentów z wyższym początkowym wynikiem testu 6-MWT.

Autorzy opracowania podkreślili, że łączne wyniki badania ATTR-ACT i LTE oraz analizy post-hoc wskazują na istotne znaczenie wczesnej diagnozy i rozpoczęcia leczenia ATTR-CM.

2.2.4.4 ICER 2024

2.2.4.4.1 Cel i metodologia przeglądu

Głównym celem raportu przygotowanego przez Instytut ds. Oceny Klinicznej i Ekonomicznej [ICER 2024] była ocena dostępnych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej oraz analiza efektywności kosztowej trzech leków stosowanych w terapii pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej – wutrisyranu, tafamidisu oraz akoramidisu.

W ramach raportu przeprowadzono przegląd systematyczny obejmujący prace zamieszczone w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim. Do opracowania włączano badania kliniczne oraz przeglądy systematyczne. Ponadto, przegląd uzupełniono o przeszukanie baz danych oraz list referencyjnych uwzględnionych badań i przeglądów systematycznych, a także materiały pozyskane od kluczowych interesariuszy. Analizie poddano również dane z materiałów konferencyjnych, dokumentów regulacyjnych, informacji dostarczonych przez producentów oraz inne szarej literatury.

2.2.4.4.2 Wyniki w zakresie skuteczności

Ostatecznie do opracowania włączono 38 publikacji, w tym prace dotyczące trzech randomizowanych badań klinicznych – HELIOS-B (wutrisyran), ATTR-ACT (tafamidis) oraz ATTRIBUTE-CM (akoramidis). W dalszej części rozdziału przedstawiono wyniki dotyczące wutrisyranu i tafamidisu, jako że są to substancje stanowiące odpowiednio interwencję i komparator przyjęte w ramach niniejszego przeglądu.

Wutrisyran

W badaniu HELIOS-B oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii wutrisyranem wśród pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zarówno w populacji pacjentów niestosujących innych leków modyfikujących przebieg choroby, jak i wśród pacjentów przyjmujących równocześnie tafamidis. W badaniu porównywano działanie wutrisyranu w dawce 25 mg oraz placebo, podawanych podskórnie co 3 miesiące. Do badania włączono 655 pacjentów w wieku od 18 do 85 lat, u których zdiagnozowano kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dziedzicznego lub dzikiego. Około 40% uczestników w chwili przystąpienia do badania przyjmowało tafamidis.

Pacjenci biorący udział w badaniu HELIOS-B mogli kontynuować leczenie wutrisyranem przez dodatkowe 24 miesiące po początkowym okresie obserwacji trwającym od 33 do 36 miesięcy.

Wyniki badania HELIOS-B zamieszczone w raporcie ICER 2024 przedstawiono w Tab. 10.

W populacji ogólnej, po 33-36 miesiącach obserwacji, stosowanie wutrisyranu związane było ze zmniejszeniem śmiertelności z dowolnej przyczyny¹ (16% vs 21%; HR = 0,69, 95% CI: 0,49-0,98). W populacji monoterapii wutrisyranem, redukcja śmiertelności nie osiągnęła istotności statystycznej (18% vs 23%; HR = 0,71; 95% CI: 0,47-1,06). Analiza w podgrupach wykazała, że wśród chorych przyjmujących tafamidis na początku badania, zmniejszenie odsetka zgonów z dowolnej przyczyny nie było istotne statystycznie (11,5% vs 17,8%; HR = 0,59 po 42 miesiącach obserwacji; 95% CI: 0,32-1,08). Zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji monoterapii, stosowanie wutrisyranu związane było z redukcją śmiertelności po 42 miesiącach (HR = 0,65 oraz HR = 0,66, odpowiednio).

W badaniu HELIOS-B nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe zostały zdefiniowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pilne wizyty wynikające z niewydolności serca. Wutrisyran okazał się skuteczniejszy od placebo w zapobieganiu tym zdarzeniom, zarówno w grupie otrzymującej monoterapię (HR = 0,68; 95% CI: 0,53-0,86), jak i w populacji ogólnej (HR = 0,73; 95% CI: 0,61-0,88).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania HELIOS-B stanowił punkt złożony, obejmujący zgon z dowolnej przyczyny oraz nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem zmodyfikowanego modelu Andersena-Gilla z zastosowaniem estymatora wariancji. Zgony i incydenty sercowo-naczyniowe były traktowane równorzędnie, a model został poddany stratyfikacji względem stosowania tafamidisu na początku badania. Stosowanie wutrisyranu było związane ze zmniejszeniem ryzyka osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji badanej (HR = 0,72; 95% CI: 0,56-0,93; p=0,0118).

W badaniu HELIOS-B analizie poddano również parametry związane ze sprawnością funkcjonalną oraz jakością życia. W porównaniu z grupą placebo, wśród pacjentów stosujących wutrisyran zaobserwowano wyższy odsetek poprawy lub utrzymania klasy czynnościowej NYHA po 30 miesiącach (68% vs 61% w populacji ogólnej oraz 66% vs 56% w populacji monoterapii). Ponadto, po 30 miesiącach terapii, spadek przebytego dystansu w teście 6-minutowego marszu był mniejszy wśród pacjentów leczonych wutrisyranem niż w grupie placebo (-45 m vs -72 m w populacji ogólnej oraz -60 m vs -92 m w populacji monoterapii). Spadek wyniku KCCQ-OS po 30 miesiącach również był mniejszy w grupie pacjentów przyjmujących wutrisyran (-9,7 vs -15,5 w populacji ogólnej oraz -10,8 vs -19,5 w populacji monoterapii).

Tab. 10. Wyniki badania HELIOS-B zgodnie z raportem ICER 2024.

Ramię leczenia	Populacja ogólna		Populacja monoterapii	
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo
N	326	328	196	199
Zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, HR (95% CI; p)	0,72 (0,56, 0,93; 0,01)		0,67 (0,49, 0,93; 0,02)	

¹ W analizach obejmujących zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

Czas do pierwszego zdarzenia (zgonu z dowolnej przyczyny lub nawracającego zdarzenia sercowo-naczyniowego), w miesiącach, HR (95% CI; p)	0,72 (0,57, 0,91; 0,006)		0,64 (0,48, 0,87; 0,004)	
Zgon z dowolnej przyczyny, HR (95% CI; p)	0,69 (0,49, 0,98; 0,04)		0,71 (0,47, 1,06; 0,12)	
Nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, HR (95% CI; p)	0,73 (0,61, 0,88; 0,001)		0,68 (0,53, 0,86; 0,001)	
Pacjenci, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie, n (%)	125 (38)	159 (48)	76 (39)	105 (53)
Zgodn z dowolnej przyczyny, n (%)	51 (16)	69 (21)	36 (18)	46 (23)
Nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, n (%)	112 (34)	133 (41)	66 (34)	87 (44)
Zgon z dowolnej przyczyny do 42 miesiąca, HR (95% CI; p)	0,65 (0,46, 0,90; 0,01)		0,66 (0,44, 0,97; 0,045)	
Zgon z dowolnej przyczyny do 42 miesiąca, n (%)	60 (18)	85 (26)	43 (22)	58 (29)
Zmiana wyniku 6-MWT od wartości początkowej do 30 miesiąca, m (95% CI)	26,5 (13,4, 39,6; <0,001)		32,1 (14,0, 50,2; <0,001)	
Zmiana wyniku KCCQ-OS od wartości początkowej do 30 miesiąca, punkty (95% CI; p)	5,8 (2,4, 9,2; <0,001)		8,7 (4, 13,4; <0,001)	
Skorygowana różnica odsetka pacjentów z poprawą lub stabilizacją klasy NYHA po 30 miesiącach, punkty procentowe (95%; p)	8,7 (1,3, 16,1; 0,02)		12,5 (2,7, 22,2; 0,01)	

Uwaga: W analizach obejmujących zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

W badaniu HELIOS-B wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz zgonu z dowolnej przyczyny przedstawiono również dla podgrup wydzielonych w oparciu o typ ATTR (dziedziczny lub dziki), wiek pacjentów (<75 lub ≥75 lat), wyjściową klasę NYHA (I/II lub III), poziom NT-proBNP (≤2000 pg/ml lub >2000 pg/ml) oraz początkowe przyjmowanie tafamidisu (tak lub nie). Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono w Tab. 11. Efekty zaobserwowane w podgrupach charakteryzowały się niespójnością, co sugeruje, że większość z nich wynikała z losowej zmienności. Warto zauważyć, że pacjenci z niższym poziomem NT-proBNP osiągalili większe korzyści z leczenia wutrisyranem niż pacjenci z wyższym poziomem NT-proBNP. Pacjenci w wieku poniżej 75 lat wykazywali nieznacznie większą poprawę niż osoby w wieku 75 lat i starsze. Ponadto, w porównaniu do innych grup, efekty terapii wutrisyranem były mniejsze u pacjentów z dziedziczną postacią ATTR-CM, którzy uprzednio otrzymywali tafamidis.

Tab. 11. Wyniki badania HELIOS-B zgodnie z raportem ICER 2024 – analiza w podgrupach.

Populacja	Kategoria	Grupa	N	Czas do pierwszego zdarzenia*, HR (95% CI)	Zgon z dowolnej przyczyny (95% CI)
Populacja ogólna	Wiek	<75	257	0,55 (0,35, 0,85)	0,55 (0,29, 1,04)
		≥75	397	0,81 (0,58, 1,11)	0,69 (0,46, 1,01)
	Przyjmowanie tafamidisu w chwili przystąpienia do badania	Nie	395	0,67 (0,49, 0,93)	0,66 (0,44, 0,97)
		Tak	259	0,79 (0,51, 1,21)	0,59 (0,32, 1,08)
	Typ ATTR	Dziedziczny	76	0,92 (0,49, 1,72)	0,89 (0,39, 2,03)
		Dziki	578	0,67 (0,51, 0,90)	0,61 (0,42, 0,88)
	Klasa NYHA	I lub II	592	0,73 (0,55, 0,96)	0,66 (0,47, 0,94)
		III	62	0,68 (0,33, 1,41)	0,58 (0,20, 1,69)
	Początkowy poziom NT-proBNP	≤2000 pg/ml	342	0,53 (0,35, 0,79)	0,35 (0,18, 0,66)
		>2000 pg/ml	312	0,80 (0,56, 1,13)	0,83 (0,55, 1,24)
Populacja monoterapii	Wiek	<75	153	0,53 (0,32, 0,88)	0,58 (0,28, 1,20)
		≥75	242	0,72 (0,47, 1,10)	0,68 (0,42, 1,09)
	Typ ATTR	Dziedziczny	48	0,67 (0,31, 1,44)	0,67 (0,25, 1,78)
		Dziki	347	0,66 (0,45, 0,95)	0,65 (0,42, 1,00)
	Klasa NYHA	I lub II	368	0,73 (0,53, 1,02)	0,70 (0,47, 1,06)
		III	27	0,31 (0,09, 1,02)	0,19 (0,02, 1,63)
	Początkowy poziom NT-proBNP	≤2000 pg/ml	188	0,50 (0,28, 0,92)	0,43 (0,18, 1,01)
		>2000 pg/ml	207	0,71 (0,47, 1,07)	0,75 (0,48, 1,18)

*Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny oraz nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Wyniki badania HELIOS-B wskazują na znaczące względne zmniejszenie śmiertelności w populacji ogólnej oraz podobne, choć statystycznie nieistotne, zmniejszenie śmiertelności, zarówno wśród pacjentów przyjmujących, jak i nieprzyjmujących tafamidisu. Biorąc pod uwagę, że 40% pacjentów otrzymywało tafamidis w chwili przystąpienia do badania, stwierdzono, iż analizowana populacja stanowiła odpowiednie odzwierciedlenie współczesnej praktyki klinicznej. Korzyści w zakresie przeżywalności zaobserwowano również w badaniu OLE (ang. *open-label extension*), w którym pacjenci z obu ramion leczenia mogli otrzymywać wutrisyran. Sugeruje to, że względne efekty obserwowane w badaniu HELIOS-B mogą być niedoszacowane w stosunku do rzeczywistych korzyści płynących z terapii wutrisyranem.

W przypadku złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, zaobserwowano redukcję ryzyka w grupie stosującej terapię wutrisyranem. Raport ICER 2024 wskazuje, że bezwzględne zmniejszenie śmiertelności z dowolnej przyczyny zaobserwowane w badaniu HELIOS-B miało istotne znaczenie kliniczne. W opracowaniu nie wyrażono wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa i działań niepożądanych.

W związku z tym, autorzy raportu ICER 2024, wyrazili wysoką pewność, że leczenie wutrisyranem, zarówno w formie monoterapii, jak i jako uzupełnienie terapii tafamidisem, przynosi istotną, ogólną korzyść zdrowotną (klasa jakości dowodów A – opis kategorii oceny dowodów przedstawiono w rozdziale Aneks 11. Ocena jakości dowodów według ICER).

Tafamidis

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM analizowano w ramach badania ATTR-ACT. Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących tafamidis w dawce 80 mg, 20 mg lub placebo, w stosunku 2:1:2. Łącznie w badaniu wzięło udział 441 pacjentów w wieku od 18 do 90 lat, u których zdiagnozowano kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dziedzicznego lub dzikiego.

W ramach raportu ICER 2024, oprócz wyników badania ATTR-ACT, przeanalizowano również dane obserwacyjne pochodzące z Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) – globalnego rejestru monitorującego pacjentów z ATTR-CM oraz bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR.

Wyniki badania ATTR-ACT przedstawione w raporcie ICER 2024 podsumowano w Tab. 12.

W grupie stosującej tafamidis (łącznie dla obu dawek) współczynnik ryzyka dla śmiertelności z dowolnej przyczyny wyniósł 0,67 (95% CI: 0,49-0,94). Krzywe przeżywalności zaczęły rozchodzić się po około 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Należy zaznaczyć, że w analizie śmiertelność z dowolnej przyczyny obejmowała zarówno zgony z dowolnej przyczyny, jak i inne zdarzenia takie jak przeszczepienie serca, jednoczesna transplantacja serca i wątroby oraz wszczęcie urządzenia wspomagającego pracę serca.

W badaniu ATTR-ACT hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych zdefiniowano jako nieplanowane przyjęcia do szpitala na okres co najmniej 24 godzin, w celu leczenia schorzeń takich jak: niewydolność serca, zaburzenia rytmu, zawał serca czy udar. Pacjenci przyjmujący tafamidis w dawce 80 mg byli rzadziej hospitalizowani w porównaniu do grupy placebo (0,49 vs 0,70 hospitalizacji rocznie; RR = 0,70; 95% CI: 0,57-0,85).

Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, został oceniony za pomocą metody Finkelsteina-Schoenfelda. Metoda ta umożliwia zbiorczą analizę różnych zdarzeń, przy równoczesnym nadaniu większej wagi zgonom niż hospitalizacjom. Wykazano istotną przewagę terapii tafamidisem (w obu badanych dawkach) nad placebo w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ($p < 0,001$).

W badaniu ATTR-ACT ocenienie poddano również parametry funkcjonalne, w tym wyniki testu 6-minutowego marszu. Na początku badania uczestnicy byli w stanie przejść średnio około 350 metrów. Po 30 miesiącach dystans ten zmniejszył się zarówno w grupie tafamidisu, jak i w grupie placebo. Spadek był mniejszy w grupie 80 mg tafamidisu (średnio -55 m; SE = 7,3) niż w grupie placebo (-130 m; SE = 9,4). Różnica ta uznawana jest za istotną klinicznie w przypadku innych jednostek chorobowych. Po 30 miesiącach u 19% pacjentów otrzymujących tafamidis, zaobserwowano zwiększenie przebytego dystansu względem wartości początkowej, w porównaniu do 5% w grupie placebo.

Z kolei jakość życia pacjentów oceniana była na podstawie kwestionariusza KCCQ-OS. Choć w obu grupach nastąpiło pogorszenie wyników, tempo spadku było istotnie mniejsze w grupie leczonej tafamidisem (obie dawki łącznie), z różnicą 13,65 punktów (95% CI: 9,2-17,5; $p < 0,001$), uznawaną za wartość istotną klinicznie. Korzyści z leczenia tafamidisem były widoczne po około 6 miesiącach.

W trakcie 51 miesięcy obserwacji w ramach badania LTE, u pacjentów, którzy nieprzerwanie otrzymywali tafamidis, odnotowano o 41% niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. Ponadto wyniki KCCQ, pozostawały stabilne w grupie pacjentów kontynuujących leczenie tafamidisem przez łączny okres 60 miesięcy (ATTR-ACT + LTE). U osób z grupy placebo, które w ramach badania LTE rozpoczęły terapię tafamidisem, zaobserwowano spowolnienie pogorszenia wyników KCCQ.

Tab. 12. Wyniki badania ATTR-ACT zgodnie z raportem ICER 2024.

Ramie leczenia		Tafamidis 80 mg	Placebo
N		176	177
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, WR (95% CI)		1,70 (1,26, 2,29)*	
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, roczna liczba (95% CI)		0,48 (0,42, 0,54)*	0,7 (0,62, 0,80)
Częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, RR (95% CI)		0,70 (0,57-0,85)	
Wynik 6-MWT, m	Zmiana względem wartości początkowej, LSM (SE)	-54,7 (7,3)	-130,3 (9,4)
	Zmiana względem grupy placebo, LSM (SE)	75,6	
Wynik KCCQ-OS, punkty	Zmiana względem wartości początkowej, LSM (SE)	-6,3 (1,5)	-19,6 (1,9)
	Zmiana względem grupy placebo, LSM (SE)	13,4 (9,2, 17,5)	

*Dane łączne dla grupy 20 mg i 80 mg tafamidisu.

Uwaga: Wyniki zapisane kursywą zostały zdigitalizowane lub obliczone.

Autorzy raportu ICER 2024 podkreślili, że choć dane z badania ATTR-ACT stanowią najwyższej jakości dowód na skuteczność tafamidisu w docelowej populacji, w ostatnich latach nastąpiła zmiana w nasileniu ATTR-CM u pacjentów, u których choroba jest odpowiednio wcześniej zdiagnozowana i leczona. W związku z tym przeanalizowano również dane obserwacyjne z badania THAOS, porównując wskaźniki przeżywalności u osób otrzymujących leczenie i tych, które go nie otrzymywały. Wśród uczestników włączonych do badania THAOS od 2019 roku, pacjenci leczeni tafamidisem wykazywali 30- i 42-miesięczne wskaźniki przeżycia wynoszące odpowiednio 87,3% (95% CI: 82,6-90,8) oraz 82,8% (95% CI: 75,7-87,9), podczas gdy pacjenci nielečení mieli niższe wskaźniki przeżycia – 77,2% (95% CI: 69,8-83,1) po 30 miesiącach oraz 67,3% (95% CI: 56,9-75,8) po 42 miesiącach.

W ramach badania ATTR-ACT przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych na podstawie typu ATTR, klasy czynnościowej NYHA III, rasy, płci oraz wieku. W zakresie śmiertelności nie wykazano istotnych efektów w podgrupach. Istniały jednak dowody na zwiększoną liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w klasie czynnościowej

NYHA III. Przypuszczalnie mogło to wynikać z dłuższego przeżycia tych pacjentów, w wyniku otrzymywania tafamidisu w bardziej zaawansowanej fazie choroby. Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Wyniki badania ATTR-ACT zgodnie z raportem ICER 2024 – analiza w podgrupach.

Kategoria	Podgrupa	Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, RRR (95% CI)
Typ ATTR	ATTRv	0,92 (0,66; 1,40)
	ATTRwt	0,62 (0,46; 0,77)
Początkowa klasa NYHA	NYHA I/II	0,46 (0,38; 0,61)
	NYHA III	1,48 (1,07; 1,91)

Autorzy raportu ICER 2024 wskazali, że w badaniu ATTR-ACT terapia tafamidsem spowodowała zmniejszenie śmiertelności i liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także skutkowała spowolnieniem pogorszenia parametrów funkcjonalnych oraz jakości życia pacjentów. Dodatkowo, odnotowano minimalne działania niepożądane i problemy związane z bezpieczeństwem terapii.

Jak zauważono, w ostatnim czasie populacja pacjentów z ATTR-CM charakteryzuje się średnio lepszym stanem zdrowia, co wynika z szybszego rozpoznania schorzenia. Autorzy raportu podkreślają, że w tej grupie skala rzeczywistych korzyści zdrowotnych, płynących z leczenia tafamidsem, jest mniej pewna. W związku z tym, wyrażono wysoką pewność, że leczenie tafamidsem, w porównaniu z brakiem ukierunkowanej terapii, zapewnia co najmniej niewielką ogólną korzyść zdrowotną oraz jedynie umiarkowaną pewność wystąpienia znacznych korzyści zdrowotnych (klasa jakości dowodów B+ – opis kategorii oceny dowodów przedstawiono w rozdziale Aneks 11. Ocena jakości dowodów według ICER).

2.2.4.4.3 Wyniki w zakresie bezpieczeństwa

Wutrisyran

W badaniu HELIOS-B działania niepożądane odnotowano u podobnego odsetka pacjentów w obu ramionach terapii – u 98,8% pacjentów otrzymujących wutrisyran oraz u 98,5% osób przyjmujących placebo. Trzy najczęściej występujące działania niepożądane wśród pacjentów leczonych wutrisyranem to niewydolność serca, COVID-19 i migotanie przedsionków. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 61,7% pacjentów otrzymujących wutrisyran, w porównaniu do 67,1% w grupie placebo. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 3,1% pacjentów przyjmujących wutrisyran i u 4,0% w grupie placebo. Nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego, które występowałoby z częstością o co najmniej 3% wyższą w grupie wutrisyranu niż placebo.

Tafamidis

Biorąc pod uwagę częstość występowania działań niepożądanych w badaniu ATTR-ACT, stwierdzono, że dawka 80 mg tafamidisu ma korzystny profil bezpieczeństwa, porównywalny zarówno z dawką 20 mg, jak i z placebo. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny

lub umiarkowany charakter. Najczęściej występującymi działaniami były biegunka (8%) w grupie 80 mg tafamidisu oraz zakażenie dróg moczowych (5,7%) w grupie 20 mg tafamidisu. Tafamidis w dawce 80 mg charakteryzował się dobrą tolerancją – zmniejszenie dawki było rzadkie i wystąpiło tylko u 1,1% pacjentów.

Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania wutrisyranu i tafamidisu przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Podsumowanie działań niepożądanych w badaniach ATTR-ACT i HELIOS-B zgodnie z raportem ICER 2024.

		ATTR-ACT		HELIOS-B	
Ramię		Tafamidis 80 mg	Placebo	Vutrisiran	Placebo
N		176	177	326	328
Czas obserwacji		30 miesięcy		33-36 miesięcy	
Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wszystkie	173 (98,3)	175 (98,9)	322 (99)	323 (98)
	Związane z leczeniem	-	-	-	-
	Ze skutkiem śmiertelnym	-	-	49 (15)	63 (19)
	Skutkujące hospitalizacją	-	-	-	-
	Skutkujące przerwaniem leczenia	40 (22,7)	51 (28,8)	10 (3)	13 (4)
	Skutkujące redukcją dawki	2 (1,1)	4 (2,3)	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)		110 (62,5)	114 (64,4)	158 (48)	194 (59)
Zaburzenia pracy serca, n (%)	Wszystkie	185 (70,1)*	124 (70,1)	227 (70)	242 (74)
	Niewydolność serca	46 (26,1)	60 (33,9)	38 (12)	57 (17)
	Migotanie przedsionków	35 (19,9)	33 (18,6)	26 (8)	20 (6)

*Łącznie dla dawki 20 mg i 80 mg tafamidisu.

2.2.4.4.4 Porównanie terapii

Autorzy raportu ICER 2024 wskazali na brak wystarczających danych, umożliwiających bezpośrednie porównanie korzyści zdrowotnych wutrisyranu i tafamidisu (oraz akoramidisu) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. W szczególności zwrócono uwagę na zmieniający się profil populacji pacjentów na przestrzeni czasu (przesunięcie w stronę diagnozy na wcześniejszym etapie zaawansowania choroby) oraz niepewność w kwestii porównania korzyści zdrowotnych leczenia skojarzonego (inhibitor RNA + stabilizator TTR) oraz monoterapii ukierunkowanej. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oceny jakości dowodów klinicznych zgodnie z raportem ICER 2024. Opis poszczególnych stopni oceny przedstawiono w rozdziale Aneks 11. Ocena jakości dowodów według ICER.

Tab. 15. Podsumowanie oceny jakości dowodów zgodnie z raportem ICER 2024.

Interwencja	Komparator	Ocena jakości dowodów
Akoramidis	Brak leczenia ukierunkowanego	B+
Tafamidis	Brak leczenia ukierunkowanego	B+
Wutrisyran w skojarzeniu z tafamidisem	Tafamidis	I
Wutrisyran	Brak leczenia ukierunkowanego	A
Wutrisyran	Tafamidis	I
Wutrisyran	Akoramidis	I

A – wysoki poziom pewności co do znacznej (umiarkowanej-dużej) korzyści zdrowotnej

B – wysoki poziom pewności co do niewielkiej korzyści netto dla zdrowia

I – sytuacja, w której poziom pewności dowodów jest niski

2.2.4.5 Antonopoulos 2025

2.2.4.5.1 Cel i metodologia przeglądu

Celem opracowania Antonopoulos 2025 była ocena efektywności celowanych metod leczenia ATTR-CM, łącząca wyniki z zakresu skuteczności eksperymentalnej i praktycznej.

W ramach analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy danych PubMed (MEDLINE), pod kątem literatury opublikowanej od momentu powstania bazy do 30 czerwca 2025 roku. Podczas przeszukania nie stosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji. Dodatkowo przeszukano rejestr *ClinicalTrials.gov* oraz bibliografię włączonych publikacji.

Prace kwalifikowano do analizy, jeśli spełniały poniższe kryteria:

1. Populacja: pacjenci z rozpoznaniem ATTR-CM.
2. Interwencja: celowane leczenie ATTR-CM, w tym akoramidis, eplotersen, inotersen, patisyran, tafamidis oraz wutrisyran.
3. Komparator: placebo/grupa kontrolna nieprzyjmująca badanej interwencji.
4. Efekty zdrowotne: pierwszorzędowy punkt końcowy – śmiertelność całkowita; drugorzędowy punkt końcowy – hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych.
5. Typ badań: randomizowane badania kontrolowane oraz nierandomizowane badania kliniczne, porównujące grupę otrzymującą leczenie celowane z grupą placebo/kontrolną; obserwacyjne badania nierandomizowane.

Syntezę ilościową wyników przeprowadzono w formie meta-analizy, wykorzystując przy tym model efektów losowych oparty na metodzie DerSimoniana i Lairda. Heterogeniczność badań oceniano przy użyciu modelu efektów losowych z odwrotną wariancją. Przeprowadzono predefiniowaną analizę wrażliwości, w której z oceny wyłączono wszystkie badania nierandomizowane. Efekty wyrażano jako ryzyka względne (ang. relative risk; RR).

Błąd publikacji oraz efekt małych badań oceniano dla pierwszorzędowego punktu końcowego przy użyciu wykresów lejkowych. Zastosowano przy tym test regresji Petersa, przyjmując,

że wartość $p < 0,05$ wskazuje na asymetrię wykresu lejkowego. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane ROB-2 dla RCT oraz narzędzia ROBINS-I dla badań nierandomizowanych.

2.2.4.5.2 Wyniki przeglądu

Spośród 714 publikacji, których pełne teksty zostały zakwalifikowane do przeglądu, do syntezy jakościowej włączono 51 prac. W meta-analizie uwzględniono łącznie 10 badań, w tym 5 badań RCT. Łącznie analizą objęto 5203 pacjentów, u których stosowano następujące interwencje:

- akoramidis,
- patisyran,
- tafamidis,
- wutrisyran.

W Tab. 16 przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy. Ocena ryzyka błędu systematycznego została podsumowana na Rys. 14. Analiza wykazała niskie/umiarkowane ryzyko błędu dla RCT oraz wysokie ryzyko błędu dla badań nierandomizowanych. Ryzyko błędu w badaniu HELIOS-B zostało ocenione jako niskie.

Tab. 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy Antonopoulos 2025.

Autor	Typ badania	Liczba pacjentów (n)	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	ATTRwt (%)	NYHA I/II (%)	NTproBNP (pg/mL)	Lek	Liczebność próby		Zgony		Hospitalizacje	
									Inter-wencja	Kontrola	Inter-wencja	Kontrola	Inter-wencja	Kontrola
Fontana i wsp.	RCT	655	74,0	92	89	82	2021 ^a [1138-3312]	Wutrisiran	326	329	51	69	112	133
Ghoneem i wsp.	NRS	842	76,8	86	—	—	4336 ^b	Tafamidis	421	421	45	69	—	—
Gillmore i wsp.	RCT	632	77,4	91	90	82	2326 [1278-3910]	Akoramidis	211	421	57	32	42	41
Maurer i wsp.	RCT	441	74,5	91	76	72	2996 [1752-4862]	Tafamidis	264	177	78	76	138	107
Maurer i wsp.	RCT	360	76,0	89	80	92	2008 [1135-2921]	Patisyran	181	179	4	10	—	—
Solomon i wsp.	RCT	126	61,0	78	0	100	837 [292-2354]	Patisyran	90	36	7	6	18	10
Ochi i wsp.	NRS	82	81,7	86	n/d	56	276 ^a [171-427]	Tafamidis	38	44	3	15	7	26
Debonnaire i wsp.	NRS	710	81	79,7	100	57,4	—	Tafamidis	199	199	43	93	—	—
Nitsche i wsp.	NRS	226	85 ± 6	80,4	99,1	—	—	TTR-TT	69	157	16	64	—	—

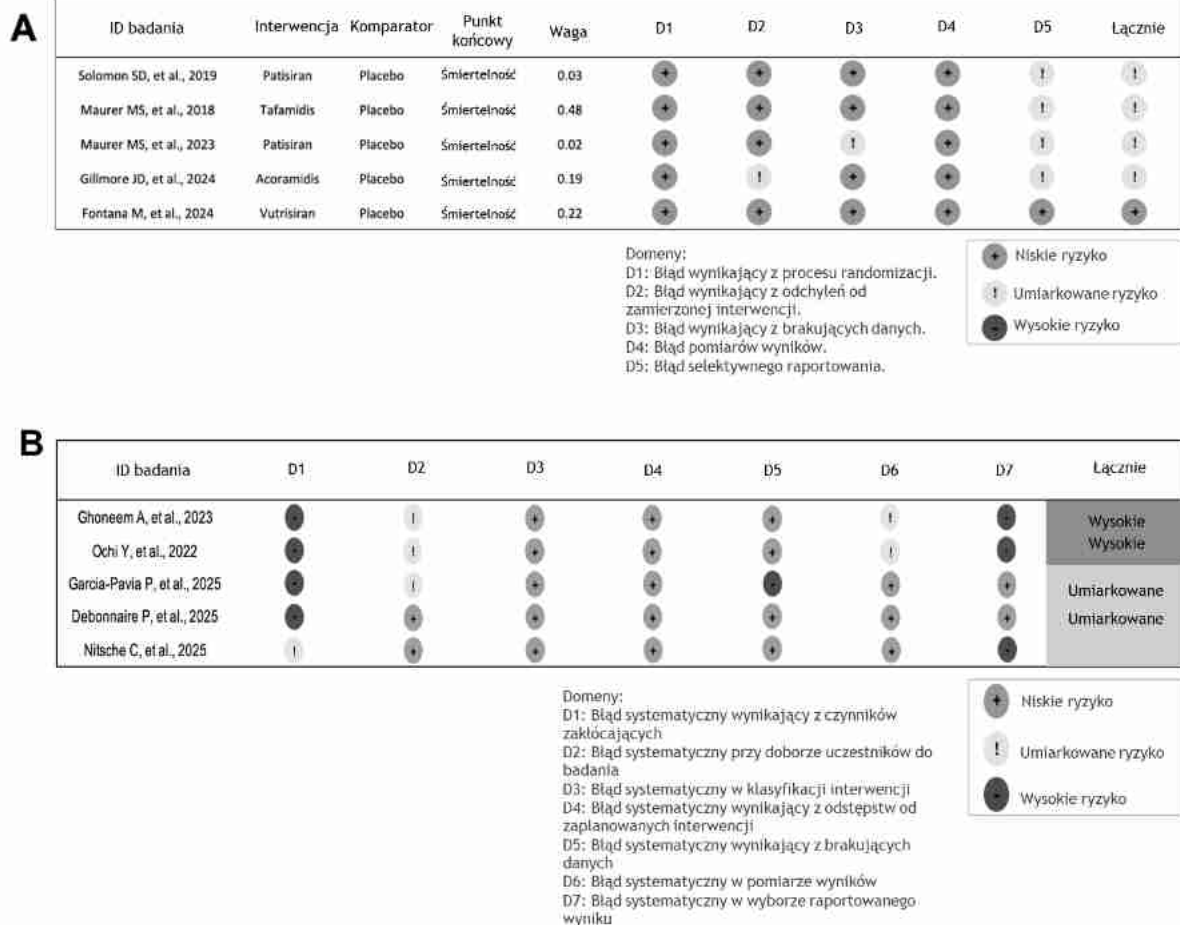
Autor	Typ badania	Liczba pacjentów (n)	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	ATTRwt (%)	NYHA I/II (%)	NTproBNP (pg/mL)	Lek	Liczebność próby		Zgony		Hospitalizacje	
									Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola
Garcia-Pavia i wsp.	NRS	1441	77,0	91,8	91,8	78,9	1883 [459-6837]	Tafamidis	587	854	136	359	—	—

Uwagi: W badaniach Maurer i wsp. (2018, tafamidis i patisyran) oraz Ghoneem i wsp. dane dotyczą grupy interwencji. Wiek podano jako wartości średnie lub mediany.

^aPodano wartości BNP zamiast NTproBNP; wartości NTproBNP podano jako medianę (IQR).

^bPodano wartość średnią.

NRS – badanie nierandomizowane (ang. *non-randomized study*); NTproBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); RCT – randomizowane badanie kontrolowane (ang. *randomized-controlled trial*); ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*)



Opracowanie własne na podstawie Antonopoulos 2025

Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT i badaniach nierandomizowanych [Antonopoulos 2025].

2.2.4.5.3 Wyniki meta-analizy dotyczące śmiertelności

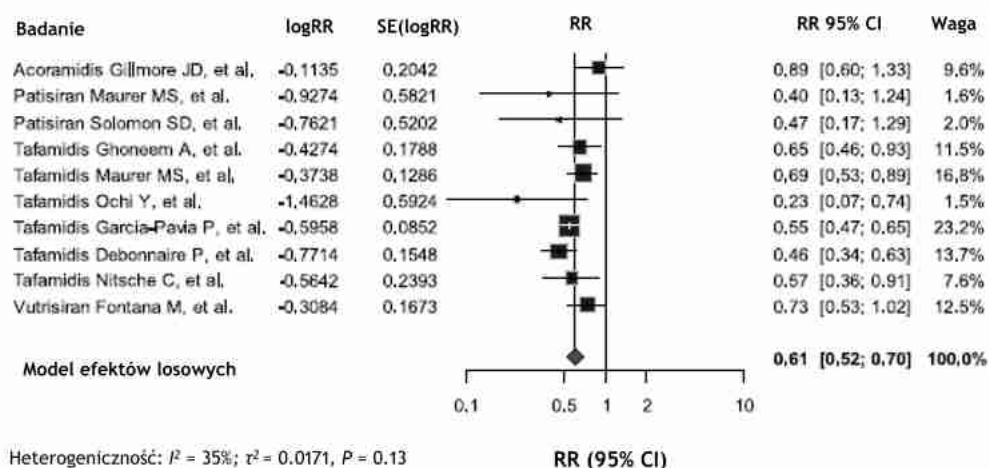
W analizie wpływu celowanych terapii ATTR-CM na śmiertelność całkowitą uwzględniano 5 badań RCT oraz 5 nierandomizowanych badań obserwacyjnych. Grupa kontrolna obejmowała zarówno grupę placebo z badań RCT, jak i grupę niepodlegającą interwencji z badań nierandomizowanych.

Analiza wykazała, że stosowanie celowanych terapii ATTR-CM było związane z redukcją śmiertelności o 39% (por. Rys. 15; RR = 0,61; 95% CI: 0,52-0,70; $I^2 = 35\%$; $p = 0,13$). Niska heterogeniczność między badaniami wskazuje, że efekty leczenia w poszczególnych badaniach były zbliżone, co przekłada się na spójność i wiarygodność wyników.

W przypadku wutrisyranu do oceny ilościowej włączono wyłącznie jedno badanie RCT. Wyniki analizy wskazują na brak istotnego statystycznie efektu terapii w zakresie śmiertelności całkowitej (por. Rys. 15; RR = 0,73; 95% CI: 0,53-1,02). Do analizy zakwalifikowano również 6

badan dotyczących tafamidisu (w tym dwa badania RCT). Terapia tafamidisem związana była z istotną redukcją śmiertelności (RR w zakresie od 0,23, 95% CI: 0,07-0,74 do 0,69, 95% CI: 0,53-0,89).

Wyniki analizy wrażliwości, obejmującej wyłącznie badania RCT, również wskazały na istotną korzyść terapeutyczną stosowania celowanego leczenia ATTR-CM (RR = 0,72; 95% CI: 0,60-0,85; $I^2 = 0\%$).



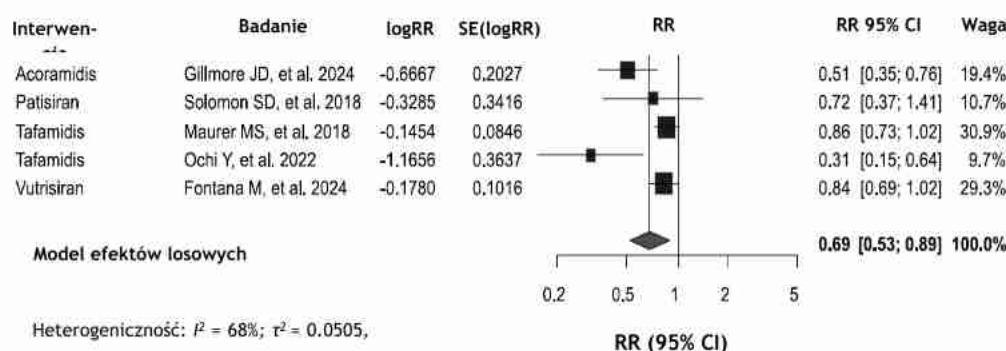
Opracowanie własne na podstawie Antonopoulos 2025

Rys. 15. Wyniki meta-analizy w zakresie śmiertelności całkowitej [Antonopoulos 2025].

2.2.4.5.4 Wyniki meta-analizy dotyczące hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

Do analizy ilościowej wpływu celowanych terapii ATTR-CM na częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych włączono 5 badań, w tym jedno badanie nierandomizowane, w którym interwencję stanowił tafamidis. Meta-analiza wykazała 31-procentową redukcję liczby hospitalizacji na korzyść grupy otrzymującej leczenie celowane (por. Rys. 16; RR = 0,69; 95% CI: 0,53-0,89). Odnotowano jednak istotną heterogeniczność między badaniami ($I^2 = 68\%$; $p = 0,01$). Po przeprowadzeniu analizy wrażliwości, heterogeniczność uległa zmniejszeniu (RR = 0,77; 95% CI: 0,63-0,94; $I^2 = 49\%$; $p = 0,12$), co potwierdza rzetelność uzyskanych wyników.

Analiza ilościowa wykazała, że wpływ wutrisiranu na liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych nie osiągnął istotności statystycznej (por. Rys. 16; RR = 0,84; 95% CI: 0,69-1,02). W przypadku terapii tafamidisem, w badaniu RCT również nie stwierdzono istotnej redukcji liczby hospitalizacji (por. Rys. 16; RR = 0,86; 95% CI: 0,73-1,02).



Opracowanie własne na podstawie Antonopoulos 2025

Rys. 16. Wyniki meta-analizy w zakresie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [Antonopoulos 2025].

2.2.4.5.5 Analiza heterogeniczności i błędu publikacji

W celu zbadania potencjalnych źródeł heterogeniczności między badaniami, przeprowadzono analizy meta-regresji efektów losowych. Moderatory testowane w ramach analizy obejmowały:

- odsetek pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II (na każde +10%),
- odsetek pacjentów z ATTRwt (na każde +10%),
- odsetek pacjentów płci męskiej (na każde +10%),
- średni wiek (na każdy rok).

Dla żadnego z ocenianych moderatorów, meta-regresja nie wykazała istotnej modyfikacji efektu (NYHA I-II: $z = -1,13$, $p = 0,26$; ATTRwt: $z = 1,15$, $p = 0,25$; płeć męska: $z = 1,26$, $p = 0,21$; wiek: $z = 0,74$, $p = 0,46$). Autorzy podkreślili jednak, że wyniki analizy mają wyłącznie charakter eksploracyjny, a ich wiarygodność jest ograniczona, ze względu na małą liczbę włączonych badań oraz oparcie analizy na zagregowanych charakterystykach, a nie na danych indywidualnych pacjentów.

Test regresji Petersa nie wykazał asymetrii wykresu lejkowego dla śmiertelności całkowitej ($t = -1,53$, $df = 8$, $p = 0,16$; oszacowanie błędu -58,6, SE = 38,3), co przekłada się na brak silnych dowodów na błąd publikacyjny. Należy jednak podkreślić, że moc testów była ograniczona przez niewielką liczbę włączonych badań.

2.2.4.5.6 Podsumowanie i wnioski

Meta-analiza Antonopoulos 2025 wskazuje, że celowane leczenie ATTR-CM zmniejsza śmiertelność całkowitą o 39% oraz liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 31%. Niska heterogeniczność wyników w zakresie śmiertelności wskazuje na spójność efektów w badaniach randomizowanych i nierandomizowanych. Z kolei wysoka heterogeniczność wyników dotyczących hospitalizacji ($I^2 = 68\%$) prawdopodobnie odzwierciedla różnice w projek-

tach badań, definicjach hospitalizacji oraz populacjach pacjentów w poszczególnych badaniach. Analiza wrażliwości, wykluczająca jedno badanie nierandomizowane, zmniejszyła heterogeniczność ($I^2 = 49\%$), potwierdzając jednocześnie korzyść terapeutyczną leczenia celowanego.

Analiza ilościowa wskazała brak istotnego wpływu leczenia wutrisyranem na śmiertelność całkowitą oraz liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, pomimo że uzyskane wartości ryzyk względnych wskazywały na redukcję prawdopodobieństwa występowania ocenianych zdarzeń (RR odpowiednio 0,73 i 0,84). Należy jednak podkreślić, że do analizy włączono wyłącznie jedno badanie dotyczące skuteczności terapii wutrisyranem.

W przypadku tafamidisu stwierdzono wysoką rozbieżność wyników między badaniami randomizowanymi i nierandomizowanymi. W analizie śmiertelności maksymalną redukcję ryzyka wykazano dla badania nierandomizowanego Ochi (RR = 0,23; 95% CI: 0,07-0,74, a minimalną dla badania RCT Maurer (RR = 0,69; 95% CI: 0,53-0,89). Analiza liczby hospitalizacji wskazała na istotny efekt terapeutyczny tafamidisu w badaniu obserwacyjnym Ochi (RR = 0,31; 95% CI: 0,15-0,64) oraz nieistotny efekt w badaniu RCT (RR = 0,86; 95% CI: 0,73-1,02).

Autorzy opracowania podkreślili, że odstąpili od przeprowadzenia meta-analizy sieciowej, z uwagi na heterogeniczność populacji oraz brak bezpośrednich porównań interwencji stosowanych w terapii ATTR-CM. Zaznaczono, że porównania pośrednie byłyby obarczone dużym ryzykiem błędu, a interpretacja wyników byłaby ograniczona ze względu na różnice w projektach badań, charakterystyce pacjentów i definicjach punktów końcowych.

Ponadto, jako ograniczenie analizy wskazano odmienne mechanizmy działania leków uwzględnionych w opracowaniu – tafamidis i akoramidis są stabilizatorami białka TTR, podczas gdy patisyran i wutrisyran działają jako leki wyciszające gen TTR. Autorzy nie wykluczają również wpływu potencjalnych modyfikatorów, takich jak genotyp, stadium choroby, wiek i czas rozpoczęcia terapii, na wyniki analizy. Dodatkowo, połączenie ramion placebo z badań RCT z ramionami bez interwencji z badań obserwacyjnych, może niekorzystnie wpływać na wiarygodność oszacowań, z uwagi na różnice w doborze pacjentów, stadium choroby, monitorowaniu i ocenie wyników między badaniami. Ponadto, dostępne badania charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji, co ogranicza możliwość wnioskowania w zakresie długofalowych efektów terapeutycznych interwencji.

2.2.4.6 Facin 2025

2.2.4.6.1 Cel i metodologia przeglądu

Celem analizy Facin 2025 była ocena skuteczności terapii modyfikujących przebieg choroby w ATTR-CM. Analiza koncentrowała się na efektach terapeutycznych dotyczących śmiertelności całkowitej, liczby hospitalizacji, wydolności funkcjonalnej, jakości życia oraz stężenia NT-proBNP w surowicy.

W celu zidentyfikowania docelowej literatury, przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych PubMed, Embase i Cochrane, obejmujący prace opublikowane do 13 kwietnia 2025 roku. Publikacje kwalifikowały się do analizy, jeśli spełniały następujące kryteria:

1. Populacja: pacjenci z ATTR-CM z potwierdzonym zajęciem mięśnia sercowego.
2. Interwencja: terapie modyfikujące przebieg ATTR-CM, w tym tafamidis, rewusyran, patisyran, inotersen, akoramidis oraz wutrisyran.
3. Komparator: placebo.
4. Efekty zdrowotne: co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - śmiertelność całkowita,
 - śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny,
 - hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
 - wydolność funkcjonalna oceniana testem 6-MWT,
 - jakość życia oceniana za pomocą KCCQ-OS,
 - stężenie NT-proBNP i TTR w surowicy,
 - globalne odkształcenie podłużne lewej komory (GLS),
 - masa lewej komory,
 - grubość ścian lewej komory,
 - LVEF.
5. Typ badań: badania RCT.

Badania wykluczano, jeśli:

- obejmowały powtarzające się populacje,
- nie uwzględniały grupy kontrolnej,
- nie przedstawiały istotnych wyników.

Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji, języka ani czasu obserwacji.

Syntezę ilościową wyników przeprowadzono w formie meta-analizy, wykorzystując przy tym model efektów losowych oraz metodę Mantela-Haenszela lub ogólną metodę wariancji odwrotnej (ang. *generic inverse-variance*) dla wyników binarnych oraz metodę odwrotnej wariancji dla wyników ciągłych. Wartość τ szacowano metodą DerSimoniana i Lairda.

Heterogeniczność oceniano za pomocą statystyki I^2 Higginsa i poddawano dalszej ocenie poprzez analizy w podgrupach. Dodatkowo, w celu uwzględnienia różnic w czasie obserwacji, obliczono roczne zmiany w testach 6-MWT i KCCQ-OS, dzieląc bezwzględną zmianę przez czas obserwacji raportowany w każdym badaniu.

Ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach oceniono przy użyciu narzędzia RoB 2. Pewność dowodów dla każdego punktu końcowego oceniono zgodnie z podejściem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

2.2.4.6.2 Wyniki przeglądu

Spośród 2504 wstępnie zidentyfikowanych publikacji, do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 44 artykuły. Ostatecznie włączono siedem badań z randomizacją, opisanych w 11 publikacjach, w tym w czterech analizach post-hoc. Łącznie badaniami objęto 2526 pacjentów, z czego 1073 chorych uczestniczyło w badaniach oceniających stabilizatory TTR (42,5%), a 1453 pacjentów w badaniach oceniających leki wyciszające gen TTR (57,5%).

W Tab. 17 podsumowano wyjściową charakterystykę pacjentów we włączonych badaniach.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu HELIOS-B oceniono jako niskie w następujących punktach końcowych: śmiertelność całkowita, test 6-MWT, wynik KCCQ-OS, poziom NT pro-BNP, poziom TTR w surowicy, LV GLS. Ryzyko błędu w badaniu ATTR-ACT zostało ocenione jako umiarkowane dla punktu końcowego dotyczącego zmiany KCCQ-OS oraz jako niskie dla pozostałych analizowanych wyników (śmiertelność całkowita, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje związane z niewydolnością serca, test 6-MWT, poziom NT pro-BNP, LV GLS, grubość lewej komory serca oraz LVEF).

Tab. 17. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do analizy Facin 2025.

Identyfikator badania	Interwencja	Populacja	Klasa leku	Liczba pacjentów (Int/Pla)	Wiek ^a (Int/Pla)	Płeć żeńska (%) (Int/Pla)	NYHA < III (%) (Int/Pla)	NT-proBNP ^b (pg/mL) (Int/Pla)	LVEF ^a (%) (Int/Pla)	Okres obserwacji
Adams 2018 (APOLLO)	Patisyran	ATTR-PN	Lek wyciszający TTR	90/36	60/62	24/18	100/100	756,4/845,7	60/62	18 miesięcy
Benson 2018 (NEURO-TTR)	Inotersen	ATTR-PN	Lek wyciszający TTR	75/33	NA ^d	NA ^d	100/100	NA ^d	65/64	15 miesięcy
Maurer 2018 (ATTR-ACT)	Tafamidis	ATTR-CM	Stabilizator TTR	264/177	74/74	9/11	70/65	2995,9/3161,0	48/49	30 miesięcy
Judge 2020 (ENDEAVOUR)	Rewusyran	ATTR-CM	Lek wyciszający TTR	140/66	69/68	25/20	69/70	2371,0/2719,0	53/51	6,7 miesiąca ^c
Maurer 2023 (APOLLO-B)	Patisyran	ATTR-CM	Lek wyciszający TTR	181/178	76/76	11/10	92/93	2008,0/1813,0	58/60	12 miesięcy

Gilmore 2024 (ATTRi-bute-CM)	Acoramidis	ATTR-CM	Stabilizator TTR	421/211	77/77	9/12	89/90	2326,0/2306,0	NA ^e	30 miesięcy
Fontana 2024 (HELIOS-B)	Wutrisyran	ATTR-CM	Lek wyciszający TTR	326/328	77/76	8/7	92/90	2021,0/1801,0	NA ^e	36 miesięcy

^aMediana lub średnia

^bMediana

^cMediana

^dBrak dostępnych danych dla pacjentów z kardiomiopatią.

^eDane niedostępne.

ATTR-PN – polineuropatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid polyneuropathy*); ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*); Int – grupa interwencji; Pla – grupa placebo; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NA – brak danych.

We wszystkich badaniach przyjęto poziom istotności statystycznej 5% ($p < 0,05$).

W poniższej tabeli podsumowano dostępność danych w dwóch badaniach kluczowych w niniejszej analizie – HELIOS-B i ATTR-ACT.

Punkt końcowy	HELIOS-B	ATTR-ACT
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	✓	✓
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	X	X
Hospitalizacje z dowolnej przyczyny	X	✓ ^a
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych	X	✓
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca	X	✓
6-MWT	✓	✓
KCCQ-OS	✓	✓
Poziom NT-proBNP w surowicy	✓	✓ ^{a,b}
Poziom TTR w surowicy	✓	X
LV GLS	✓	✓
Masa lewej komory serca	X	X
Grubość ściany lewej komory serca	X	✓
LVEF	X	✓

^aDane z analizy post-hoc.

^bDane imputowane.

6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; TTR – transtyretyna; LV GLS – globalne odkształcenie podłużne lewej komory (ang. *left ventricular global longitudinal strain*); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*)

2.2.4.6.3 Wyniki w zakresie śmiertelności i liczby hospitalizacji

Meta-analiza wykazała, że stosowanie celowanych terapii ATTR-CM związane jest z istotną redukcją śmiertelności całkowitej (por. Rys. 17A; RR = 0,72; 95% CI: 0,57-0,91; p = 0,005). W analizie podgrup stabilizatory TTR istotnie zmniejszyły śmiertelność całkowitą w porównaniu z placebo (por. Rys. 17A; RR = 0,71; 95% CI: 0,59-0,87; p = 0,0006; wysoka pewność dowodów wg GRADE), podczas gdy w podgrupie leków wyciszających gen TTR nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy (por. Rys. 17A; RR = 0,79; 95% CI: 0,37-1,68; p = 0,54; bardzo niska pewność dowodów wg GRADE).

Biorąc pod uwagę wyłącznie wyniki dla wutrisyranu (badanie HELIOS-B) i tafamidisu (ATTR-ACT), oba leki wykazały istotną redukcję ryzyka śmiertelności, osiągając RR na poziomie 0,71 (95% CI: 0,53-0,95) oraz 0,69 (95% CI: 0,53-0,89), odpowiednio.

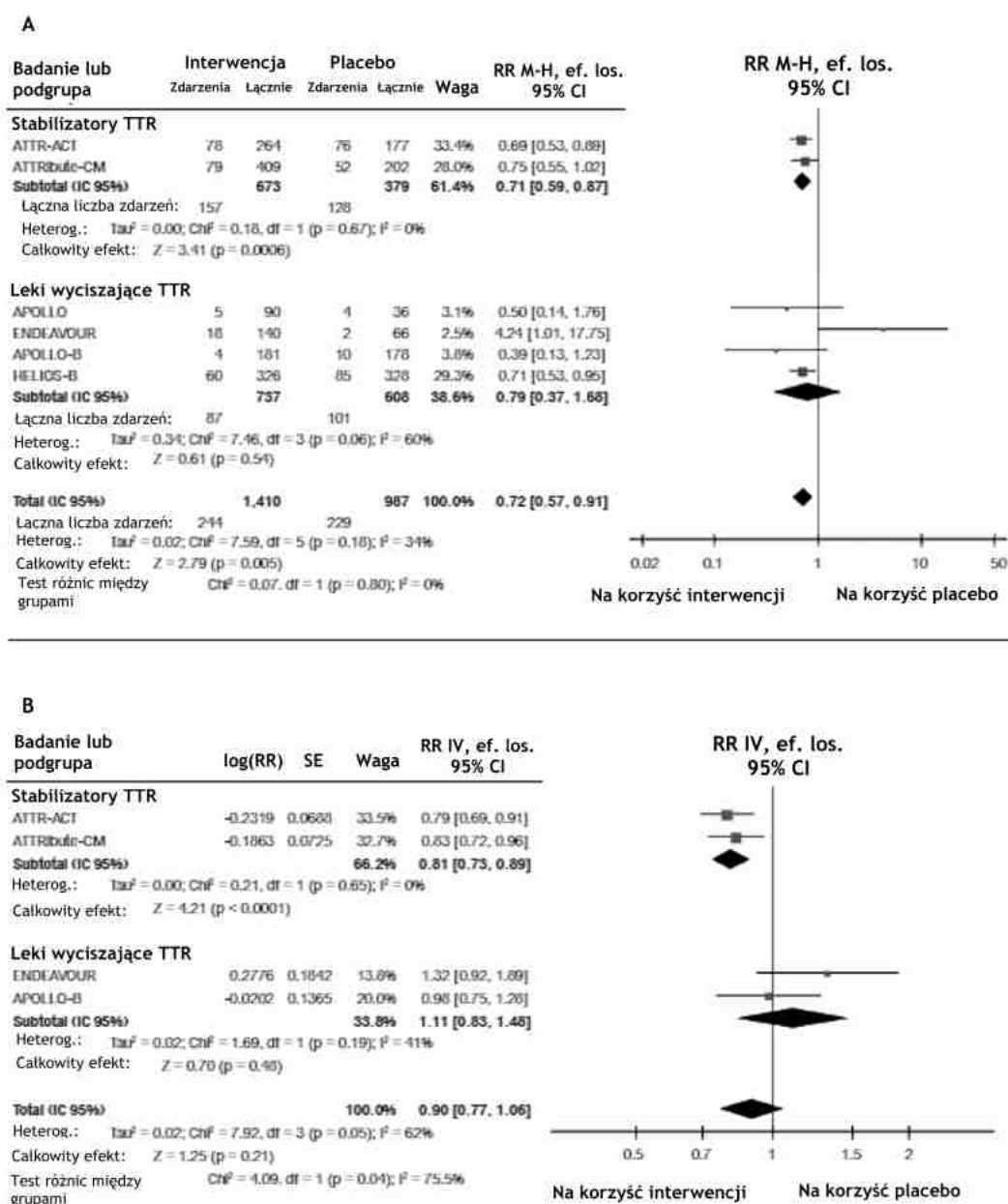
W odniesieniu do śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, dostępne dane ograniczały się do badań oceniających leki wyciszające gen TTR. Analiza nie wykazała istotnego zmniejszenia ryzyka w porównaniu z placebo (RR = 1,87; 95% CI: 0,64-5,44; p = 0,25; niska pewność dowodów wg GRADE).

W analizie międzygrupowej śmiertelności nie wykazano różnic skuteczności między stabilizatorami TTR a lekami wyciszającymi TTR ($\chi^2 = 0,07$; p = 0,80).

Zbiorcza analiza ilościowa skuteczności terapii celowanych w zakresie zmniejszenia liczby hospitalizacji z dowolnej przyczyny nie wykazała istotnego efektu terapeutycznego (Rys. 17B; RR = 0,90; 95% CI: 0,77-1,06; p = 0,21). Jednakże w analizie podgrup stabilizatory TTR istotnie zmniejszyły częstość hospitalizacji w porównaniu z placebo (por. Rys. 17A; RR = 0,81; 95% CI: 0,73-0,89; p < 0,0001; wysoka pewność dowodów wg GRADE). W analizie nie uwzględniono badania HELIOS-B.

W przypadku hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych przeprowadzenie meta-analizi z podziałem na klasy terapeutyczne nie było możliwe (tylko jedno badanie włączone dla każdej z klas). Zbiorcza analiza nie wykazała statystycznie istotnego efektu (RR = 0,90; 95% CI: 0,75-1,09; p = 0,28).

W odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca, przeprowadzono zbiorczą meta-analizę (RR = 1,03; 95% CI: 0,69-1,54; p = 0,88) oraz analizę dla podgrupy leków wyciszających gen TTR (RR = 1,40; 95% CI: 0,84-2,34; p = 0,19; bardzo niska pewność dowodów wg GRADE), przy czym w żadnym przypadku nie wykazano istotnych różnic. W analizie nie uwzględniono badania HELIOS-B.



Opracowanie własne na podstawie Facin 2025

Rys. 17. Wyniki meta-analizy w zakresie śmiertelności całkowitej (A) i hospitalizacji z dowolnej przyczyny (B) [Facin 2025].

2.2.4.6.4 Wyniki w zakresie sprawności funkcjonalnej i jakości życia

Meta-analiza wykazała, że leczenie celowane ATTR-CM istotnie wpływa na zwiększenie dystansu przebytego w teście 6-MWT (por. Rys. 18A; MD = 31,81 m; 95% CI: 10,99-52,62; $p = 0,003$). W analizie podgrup poprawa wyniku 6-MWT była istotna w obu grupach – stabilizatorów TTR (por. Rys. 18A; MD = 57,16 m; 95% CI: 21,92-92,40; $p = 0,001$; umiarkowana pewność

dowodów wg GRADE) oraz leków wyciszających TTR (por. Rys. 18A; MD = 18,02 m; 95% CI: 4,22-31,82; $p = 0,01$; bardzo niska pewność dowodów wg GRADE). Średnia zmiana dystansu w badaniu HELIOS-B wyniosła 26,54 m (95% CI: 13,65-39,43), a w badaniu ATTR-ACT 75,61 m (95% CI: 53,93-97,29) (por. Rys. 18A).

Korzyść terapeutyczną wykazano również w przypadku zmiany wyniku KCCQ-OS (por. Rys. 18B; MD = 8,05 pkt; 95% CI: 3,99-12,10; $p < 0,0001$). W odniesieniu do KCCQ-OS, stosowanie leków z obu klas związane było z istotną poprawą wyniku (stabilizatory TTR: por. Rys. 18B; MD = 11,55 pkt; 95% CI: 7,89-15,22; $p < 0,00001$; wysoka pewność dowodów wg GRADE i leki wyciszające TTR: por. Rys. 18B; MD = 4,82 pkt; 95% CI: 2,39-7,25; $p < 0,0001$; umiarkowana pewność dowodów wg GRADE). Średnie zmiany wyniku KCCQ-OS w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT wyniosły odpowiednio 5,84 pkt (95% CI: 2,49-9,19) oraz 13,67 pkt (95% CI: 8,92-18,42).

Porównanie międzygrupowe wykazało istotną statystycznie różnicę między skutecznością stabilizatorów TTR i leków wyciszających TTR, zarówno pod kątem zmiany wyniku 6-MWT ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,04$), jak i KCCQ-OS ($\chi^2 = 9,00$; $p = 0,003$).

2.2.4.6.5 Wyniki w zakresie parametrów laboratoryjnych

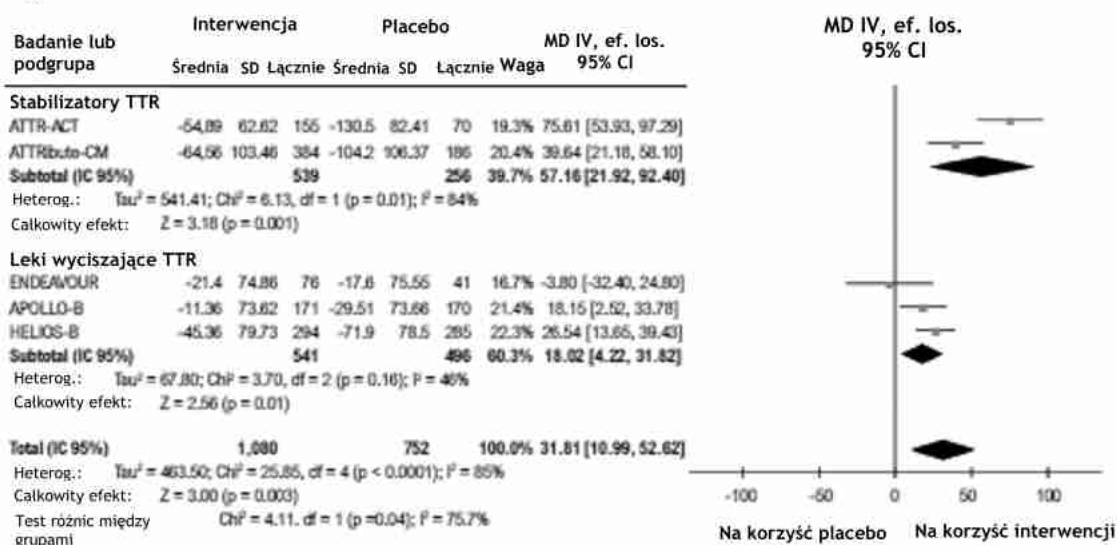
Na podstawie meta-analizy stwierdzono, że stosowanie leczenia modyfikującego przebieg ATTR-CM związane jest z istotnym obniżeniem poziomu NT-proBNP w porównaniu z placebo (por. Rys. 19; MD = -0,86 pg/ml; 95% CI: od -1,30 do -0,41; $p = 0,0002$).

W analizie podgrup wyodrębnionych według klas terapeutycznych, zarówno stabilizatory TTR (por. Rys. 19; MD = -1,42 pg/ml; 95% CI: od -1,67 do -1,16; $p < 0,00001$; wysoka pewność dowodów wg GRADE), jak i leki wyciszające TTR (por. Rys. 19; MD = -0,42 pg/ml; 95% CI: od -0,70 do -0,15; $p = 0,002$; umiarkowana pewność dowodów wg GRADE) istotnie obniżyły poziom NT-proBNP. W badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT terapie celowane zredukowały poziom NT-proBNP o odpowiednio -0,56 pg/ml (95% CI: od -0,72 do -0,40) i -1,58 pg/ml (95% CI: od -2,01 do -1,15) (por. Rys. 19).

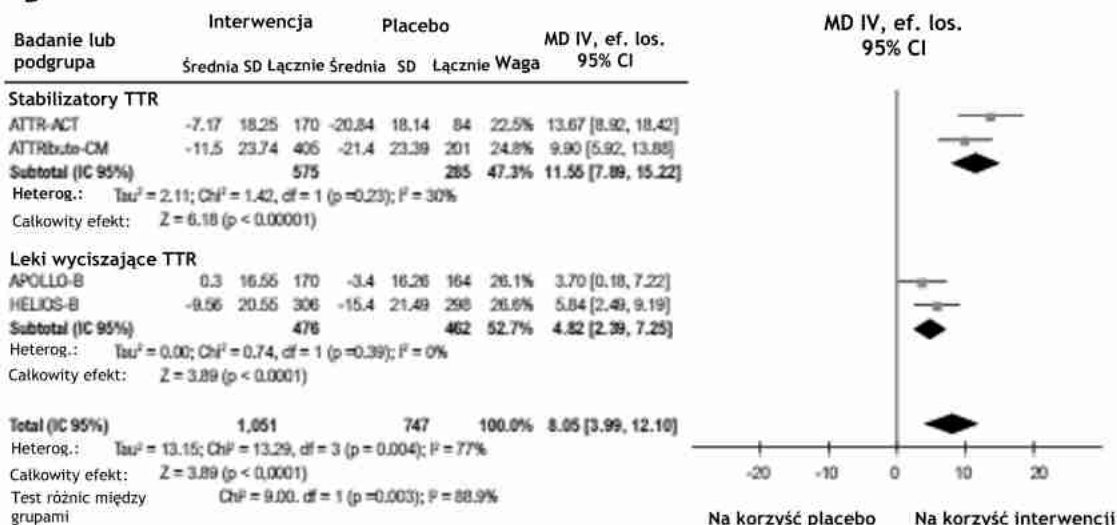
Zbiorcza analiza wykazała również istotne obniżenie stężenia białka TTR w surowicy w porównaniu z placebo (MD = -70,25%; 95% CI: od -97,04 do -43,46; $p < 0,00001$). Przeprowadzenie meta-analizy możliwe było wyłącznie w grupie leków wyciszających TTR. Wykazano istotną redukcję stężenia TTR w surowicy (MD = -81,62%; 95% CI: od -86,44 do -76,80; $p < 0,00001$; wysoka pewność dowodów wg GRADE). W badaniu HELIOS-B, terapia wutrisyranem związana była z obniżeniem poziomu TTR o 79,17% (95% CI: od -84,28 do -74,06).

Testy międzygrupowe wykazały istnienie statystycznie istotnych różnic między stabilizatorami TTR i lekami wyciszającymi TTR, zarówno w przypadku zmiany NT-proBNP ($\chi^2 = 27,33$; $p < 0,00001$), jak i TTR ($\chi^2 = 177,33$; $p < 0,00001$).

A

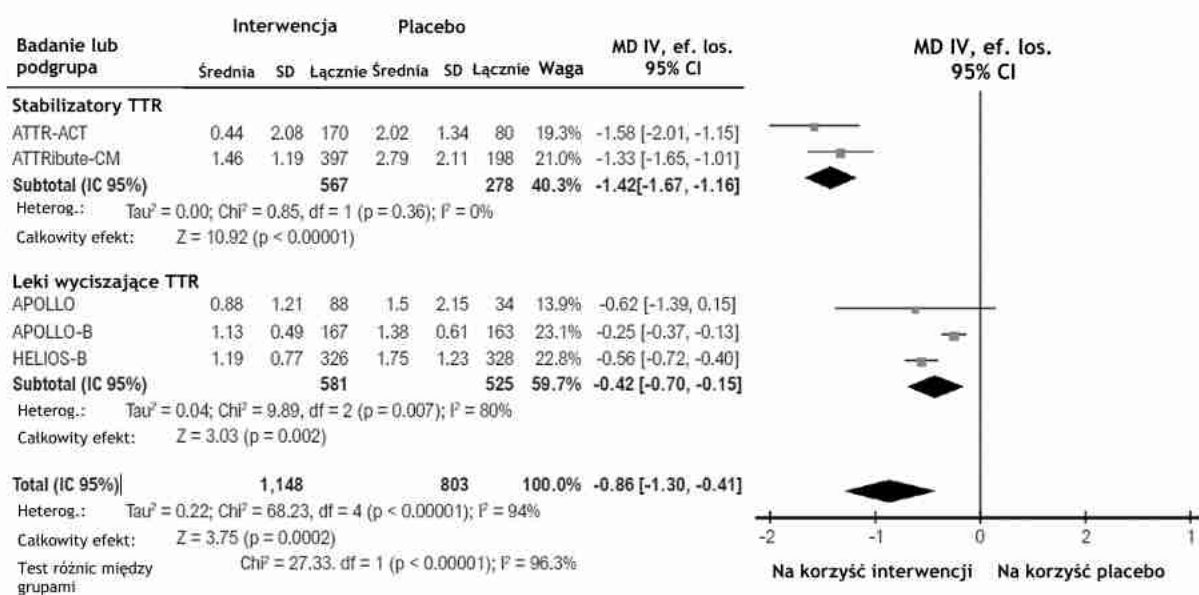


B



Opracowanie własne na podstawie Facin 2025

Rys. 18. Wyniki meta-analizy w zakresie 6-MWT (A) i KCCQ-OS (B) [Facin 2025].



Opracowanie własne na podstawie Facin 2025

Rys. 19. Wyniki meta-analizy w poziomym NT-proBNP w surowicy [Facin 2025].

2.2.4.6.6 Wyniki w zakresie parametrów echokardiograficznych

Wyniki meta-analizy w zakresie zmiany parametrów echokardiograficznych przedstawiono w Tab. 18.

Wszystkie wyniki oceniono w analizie ogólnej, jednak jedynie badania nad lekami wyciszającymi TTR dostarczyły danych wystarczających do przeprowadzenia meta-analizy w podgrupach.

Stosowanie terapii modyfikujących przebieg choroby wiązało się z istotną poprawą LV GLS w porównaniu z placebo (MD = -0,83%; 95% CI: od -1,27 do -0,40; $p = 0,0002$). Analiza podgrup wykazała istotność statystyczną w grupie leków wyciszających TTR (MD = -0,85%; 95% CI: od -1,41 do -0,30; $p = 0,003$; niska pewność dowodów wg GRADE).

W odniesieniu do masy lewej komory, w grupie interwencji zaobserwowano istotną redukcję w porównaniu z placebo (MD = -9,74 g; 95% CI: od -17,07 do -2,40; $p = 0,009$; umiarkowana pewność dowodów wg GRADE). Wynik ten był raportowany wyłącznie w badaniach oceniających leki wyciszające TTR.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w grubości ściany lewej komory w analizie zbiorczej (MD = -0,30 mm; 95% CI: od -0,66 do 0,06; $p = 0,10$), ani w podgrupie leków wyciszających TTR (MD = 0,28 mm; 95% CI: od -0,67 do 0,11; $p = 0,16$; bardzo niska pewność dowodów wg GRADE).

Podobnie nie odnotowano istotnych różnic w zakresie LVEF między wszystkimi grupami interwencyjnymi a placebo (MD = -0,16%; 95% CI: od -1,97 do 1,64; $p = 0,86$), ani w podgrupie leków wyciszających TTR (MD = -0,99%; 95% CI: -3,05 do 1,06; $p = 0,34$; niska pewność dowodów wg GRADE).

Tab. 18. Podsumowanie wyników meta-analizy w zakresie parametrów echo-kardiograficznych [Facin 2025].

Punkt końcowy	Stabilizatory TTR, MD [95% CI]	Leki wyciszające TTR, MD [95% CI]	Analiza zbiorcza, MD [95% CI]	Porównanie międzygru- powe, χ^2
LV GLS	-0,70 [-1,55; 0,15] p = 0,11	-0,85 [-1,41; - 0,30] p = 0,003	-0,83 [-1,27; - 0,40] p = 0,0002	0,09 p = 0,77
HELIOS-B	—	-1,23 [-1,73; - 0,73]	—	—
ATTR-ACT	-0,70 [-1,55; 0,15]	—	—	—
Masa lewej ko- mory serca	—	-9,74 [-17,07; - 2,40] p = 0,009	-9,74 [-17,07; - 2,40] p = 0,009	—
HELIOS-B	—	—	—	—
ATTR-ACT	—	—	—	—
Grubość ściany lewej komory serca	-0,44 [-1,25; 0,37] p = 0,29	-0,28 [-0,67; 0,11] p = 0,16	-0,30 [-0,66; 0,06] p = 0,10	0,12 p = 0,73
HELIOS-B	—	—	—	—
ATTR-ACT	-0,44 [-1,25; 0,37]	—	—	—
LVEF	1,52 [-1,20; 4,24] p = 0,27	-0,99 [-3,05; 1,06] p = 0,34	-0,16 [-1,97; 1,64] p = 0,86	2,08 p = 0,15
HELIOS-B	—	—	—	—
ATTR-ACT	1,52 [-1,20; 4,24]	—	—	—

TTR – transtyretyna; LV GLS – globalne odkształcenie podłużne lewej komory (ang. *left ventricular global longitudinal strain*); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*)

2.2.4.6.7 Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości z wyłączeniem badania ENDEAVOUR – ze względu na jego przedwczesne zakończenie i wysokie ryzyko błędu systematycznego. Analiza ta wykazała istotną redukcję śmiertelności z dowolnej przyczyny w zbiorczej grupie interwencji w porównaniu z placebo (RR = 0,70; 95% CI: 0,60-0,82; p < 0,0001). W analizie podgrup również stwierdzono istotną redukcję śmiertelności, zarówno w grupie stabilizatorów TTR (RR = 0,71; 95% CI: 0,59-0,87; p = 0,0006), jak i leków wyciszających TTR (RR = 0,67; 95% CI: 0,51-0,89; p = 0,005). Nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy między klasami leków.

W analizie wrażliwości, dotyczącej oceny zmiany grubości ściany lewej komory, wyłączenie badania ENDEAVOUR skutkowało uzyskaniem istotnego efektu w zbiorczej analizie (MD = -0,44 mm; 95% CI: od -0,81 do -0,06; p = 0,02) oraz w podgrupie leków wyciszających TTR (MD = -0,44 mm; 95% CI: od -0,84 do -0,03; p = 0,03).

Przeprowadzono również analizę wrażliwości wykluczającą badania, w których głównym celem była ocena skuteczności leczenia polineuropatii w przebiegu ATTR. Badanie APOLLO wyłączone z analiz głównych punktów końcowych – śmiertelności z dowolnej przyczyny oraz stężenia NT-proBNP w surowicy. W przypadku śmiertelności z dowolnej przyczyny, wyniki analizy zbiorczej pozostały istotne statystycznie (RR = 0,73; 95% CI: 0,57-0,94; p = 0,01). Nie zaobserwowano jednak istotnego efektu terapeutycznego w podgrupie leków wyciszających TTR (RR = 0,92; 95% CI: 0,33-2,57; p = 0,88). W przypadku NT-proBNP istotność statystyczna została zachowana zarówno w analizie zbiorczej (MD = -0,89 pg/ml; 95% CI: od -1,39 do -0,40; p = 0,0004), jak i w podgrupie leków wyciszających TTR (MD = -0,40 pg/ml; 95% CI: od -0,70 do -0,10; p = 0,010).

2.2.4.6.8 Podsumowanie i wnioski

W opracowaniu Facin 2025 wykazano, że:

- stabilizatory TTR istotnie zmniejszyły śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz liczbę hospitalizacji w porównaniu z placebo;
- leki wyciszające TTR nie wykazały istotnej redukcji w zakresie śmiertelności i liczby hospitalizacji;
- obie klasy terapeutyczne były skuteczne w poprawie wydolności funkcjonalnej (6-MWT) i jakości życia (KCCQ-OS), a także w obniżaniu poziomu NT-proBNP w surowicy w porównaniu z placebo.

Autorzy badania zauważają, że brak istotnego wpływu leków wyciszających TTR na śmiertelność całkowitą można częściowo przypisać krótszym okresom obserwacji w większości uwzględnionych badań, co prowadziło do mniejszej liczby odnotowanych zdarzeń. W badaniach nad stabilizatorami TTR różnice w śmiertelności między grupą interwencyjną a grupą placebo pojawiały się zazwyczaj między 15. a 18. miesiącem, natomiast średni czas obserwacji w badaniach nad lekami wyciszającymi TTR wynosił około 17 miesięcy. Co istotne, w badaniu HELIOS-B, w którym okres obserwacji wynosił 36 miesięcy, wykazano istotną redukcję śmiertelności całkowitej. Znaczący wpływ czasu obserwacji na obserwowany efekt potwierdzono w ramach analizy wrażliwości, z której wykluczono przedwcześnie zakończone badanie ENDEAVOUR. W analizie tej stosowanie leków wyciszających TTR związane było z istotną redukcją śmiertelności z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo.

Jak podkreślają autorzy analizy, wnioskowanie w zakresie wpływu terapii celowanych na liczbę hospitalizacji było ograniczone, z uwagi na różnice w klasyfikacji zdarzeń w badaniach RCT.

W celu uwzględnienia różnic w czasie obserwacji w analizie, obliczono roczną zmianę wyniku 6-MWT skorygowaną o placebo. Biorąc pod uwagę wartości roczne, obie klasy terapeutyczne wykazały porównywalną poprawę wyniku 6-MWT. We wszystkich przypadkach wyniosła ona jednak mniej niż 35 metrów rocznie, co uznaje się za próg prognostyczny w ATTR-CM (por. Tab. 19).

Podobnie w przypadku KCCQ-OS, roczna zmiana skorygowana o placebo była porównywalna między klasami terapeutycznymi, niemniej jednak stabilizatory TTR osiągnęły większą poprawę. Dodatkowo, w badaniu ATTR-ACT przekroczony został próg 5-punktowej zmiany, przekładającej się na istotność kliniczną (por. Tab. 19).

Tab. 19. Roczne wartości zmiany wyników 6-MWT i KCCQ-OS skorygowane o placebo [Facin 2025].

Badanie	Klasa	Lek	Interwencja	Placebo	Poprawa (%)	Czas obserwacji (mies.)	Po-prawa/rok (wartość)	Po-prawa/rok (%)
6-MWT, m								
ATTR-ACT	Stabilizator TTR	Tafamidis	-54,89	-130,5	58%	30	30,24	23%
ATTRIBUTE-CM	Stabilizator TTR	Akoramidis	-64,56	-104,2	38%	30	15,85	15%
APOLLO-B	Lek wy-cisza-jący TTR	Patisyran	-11,36	-29,51	61%	12	18,15	61%
HELIOS-B	Lek wy-cisza-jący TTR	Wutrisyran	-59,7	-91,8	35%	30	12,84	14%
KCCQ-OS, punkty								
ATTR-ACT	Stabilizator TTR	Tafamidis	-7,17	-20,84	65%	30	5,46	26%
ATTRIBUTE-CM	Stabilizator TTR	Akoramidis	-11,5	-21,4	46%	30	3,96	18%
APOLLO-B	Lek wy-cisza-jący TTR	Patisyran	0,3	-3,4	108%	12	3,70	108%
HELIOS-B	Lek wy-cisza-jący TTR	Wutrisyran	-10,8	-19,5	44%	30	3,48	18%

W odniesieniu do biomarkerów, analiza zbiorcza wykazała, że stosowanie terapii modyfikujących przebieg choroby wiąże się z istotnym obniżeniem poziomu NT-proBNP i białka TTR w surowicy. Stabilizatory TTR spowodowały większą redukcję NT-proBNP, podczas gdy leki wy-ciszające TTR doprowadziły do wyraźniejszego spadku poziomu TTR w surowicy.

W ramach opracowania Facin 2025 wykazano również istotną poprawę LV GLS, zarówno w analizie zbiorczej, jak i w podgrupie leków wyciszających TTR. W odniesieniu do masy lewej komory istotną redukcję zaobserwowano wyłącznie w podgrupie leków wyciszających TTR. W analizie podstawowej, nie stwierdzono istotnego wpływu terapii celowanych na grubość ściany lewej komory. Jednakże w analizie wrażliwości z wyłączeniem badania ENDEAVOUR, zaobserwowano statystycznie istotną redukcję grubości ściany lewej komory zarówno dla połączonych klas terapeutycznych, jak i dla leków wyciszających TTR. Należy jednak podkreślić, że liczebność próby dla wyników echokardiograficznych była ograniczona w większości analiz, co ogranicza możliwość wnioskowania w zakresie skuteczności.

W perspektywie niniejszego raportu, należy podkreślić, że meta-analiza Facin 2025 została zaprojektowana w celu oceny skuteczności klas terapeutycznych, co ogranicza możliwość wnioskowania w kwestii porównania efektywności poszczególnych leków.

2.2.4.7 Piragine 2025

2.2.4.7.1 Cel i metodologia przeglądu

Celem opracowania Piragine 2025 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii ATTR-CM i ATTR-PN, poprzez syntezę wyników kontrolowanych badań randomizowanych, badań typu OLE oraz badań obserwacyjnych. Z uwagi na fakt, iż w niniejszej analizie populację docelową stanowią pacjenci z ATTR o fenotypie kardiologicznym, w dalszej części podrozdziału zostaną przytoczone wyniki dotyczące wyłącznie tej populacji, z pominięciem fenotypu neurologicznego i mieszanego.

Przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych MEDLINE (poprzez PubMed), Scopus, Embase oraz CENTRAL (poprzez Cochrane Library), w celu zidentyfikowania odpowiedniej literatury opublikowanej do 20 lutego 2025 roku. Kryteria włączenia zdefiniowano zgodnie ze schematem PIOC'S:

1. Populacja: dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z ATTR, niezależnie od płci, obecności chorób współistniejących, stopnia zaawansowania choroby, fenotypu ATTR (tj. polineuropatia, kardiomiopatia lub fenotyp mieszany) oraz genotypu (tj. typ dziki lub wariant genetyczny).
2. Interwencja: leki dostępne w leczeniu ATTR, w tym stabilizatory TTR, leki wyciszające ekspresję genu TTR, leki rozbijające włókna amyloidowe oraz przeciwciała antyamyloidowe.
3. Komparator: brak leczenia, placebo lub lek inny niż w grupie interwencyjnej.
4. Efekty zdrowotne:
 - a. skuteczność: śmiertelność, przeżycie całkowite, hospitalizacje oraz zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie jakości życia i parametrów echokardiograficznych;
 - b. bezpieczeństwo.

5. Typ badań: badania RCT, badania obserwacyjne i badania OLE obejmujące co najmniej 10 pacjentów w grupie, a także analizy post-hoc oraz analizy eksploracyjne oceniające punkty końcowe inne niż analizowane w oryginalnych badaniach RCT.

Z analizy wykluczono:

- badania bez grupy kontrolnej,
- artykuły raportujące wyniki inne niż określone w kryteriach kwalifikacji,
- analizy wtórne w podgrupach ocenianych w oryginalnych badaniach RCT,
- streszczenia zjazdowe,
- listy do redakcji,
- artykuły redakcyjne,
- przeglądy,
- opisy przypadków,
- modele predykcyjne lub symulacyjne,
- badania opublikowane w językach innych niż angielski.

Ryzyko błędu w badaniach RCT oraz analizach eksploracyjnych i post-hoc oceniano przy pomocy narzędzia RoB2. Do oceny jakości metodologicznej badań obserwacyjnych wykorzystano zmodyfikowaną wersję skali *Newcastle-Ottawa* (NOS) dla badań kohortowych.

Syntezę ilościową wyników przeprowadzono w formie meta-analizy, w której wyodrębniono podgrupy w oparciu o mechanizm działania leków. Meta-analizę w modelu efektów losowych przeprowadzono, gdy co najmniej trzy badania były wystarczająco jednorodne pod względem projektu i miar wyników.

Wyniki dychotomiczne (np. śmiertelność, hospitalizacje i zdarzenia niepożądane) raportowano jako liczbę zdarzeń w stosunku do całkowitej liczby pacjentów, zarówno w grupie interwencyjnej, jak i kontrolnej. W celu porównania grup, oszacowano ryzyka względne wraz z odpowiednimi 95-procentowymi przedziałami ufności (ang. *confidence interval*; CI). W przypadku wyników ciągłych (tj. parametrów echokardiograficznych, mBMI i punktacji w skalach jakości życia), zmiany od wartości wyjściowej do końca obserwacji wyrażono jako średnią $\pm$ odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*; SD), zarówno dla grupy interwencyjnej, jak i kontrolnej. Gdy wyniki w badaniach pierwotnych raportowano jako medianę i

rozstęp międzykwartylowy, średnią i SD szacowano metodą opisaną przez Hozo i współpracowników². Jeśli raportowano 95% CI, SD obliczano zgodnie z podejściem opisanym w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*³. W przypadku podania błędu standardowego średniej (ang. *standard error of the mean*; SEM), SD wyprowadzano mnożąc SEM przez pierwiastek kwadratowy z liczby pacjentów w każdej grupie. Ostatecznie, gdy średnia zmiana nie była dostępna, obliczano ją odejmując wartość wyjściową od wartości końcowej w obu grupach, a SD przypisywano przy użyciu współczynnika korelacji 0,8.

We wszystkich analizach do obliczenia wag badań wykorzystano metodę odwrotności wariancji, a do oszacowania wariancji między badaniami (τ^2) zastosowano metodę ograniczonego maksymalnego prawdopodobieństwa. Heterogeniczność oceniano za pomocą indeksu Higginsa (I^2) i klasyfikowano następująco:

- 0% – brak heterogeniczności (0%),
- 0,1-40% – nieistotna heterogeniczność,
- 41-60% – umiarkowana heterogeniczność,
- 61-80% – znaczna heterogeniczność,
- 81-100% – bardzo duża heterogeniczność.

Do oceny heterogeniczności wykorzystano również test Q Cochрана. Wartość $p < 0,05$ uznawano za wskazującą na statystycznie istotną heterogeniczność, zarówno między grupami, jak i wewnątrz grup. W przypadku zaklasyfikowania heterogeniczności jako znacznej lub bardzo dużej, przy dostępności co najmniej trzech badań na podgrupę, przeprowadzano analizy wrażliwości.

Błąd publikacji oceniono poprzez wizualną inspekcję wykresu lejkowego. Nie przeprowadzono testu Eggera, ponieważ w każdej analizie uwzględniono mniej niż 10 badań.

Pewność dowodów dla każdego wyniku została oceniona przy użyciu systemu GRADE. Podejście to uwzględnia osiem głównych domen:

- ryzyko błędu,
- spójność wyników,
- bezpośredniość dowodów,
- precyzję,
- ryzyko błędu publikacji,

² S.P. Hozo, B. Djulbegovic, I. Hozo, Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample, *BMC Med Res Method.* 5 (2005) 13, <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>.

³ J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M.J. Page, V.A. Welch (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.cochrane.org/handbook.

- wielkość efektu,
- potencjalne czynniki zakłócające,
- dowody na istnienie zależności dawka-reakcja.

2.2.4.7.2 Wyniki przeglądu

Spośród 464 publikacji poddanych ocenie pełnotekstowej, do analizy jakościowej włączono:

- 23 publikacje dotyczące badań RCT, analiz post-hoc i analiz eksploracyjnych,
- 16 prac dotyczących badań obserwacyjnych z grupą kontrolną,
- 10 badań typu OLE.

Szczegółową charakterystykę włączonych prac przedstawiono w Tab. 20. W badaniach RCT oceniano następujące porównania: patisyran vs placebo, wutrisyran vs placebo, inotersen vs placebo, tafamidis vs placebo, diflunisal vs placebo, akoramidis vs placebo, wutrisyran vs patisyran oraz eplontersen vs inotersen.

Wśród badań RCT, analiz post-hoc/eksploracyjnych oraz obserwacyjnych badań kohortowych fenotypy ATTR obejmowały: ATTR-CM, ATTR-PN, ATTR-CM i fenotyp mieszany, ATTR-PN i fenotyp mieszany lub wyłącznie fenotyp mieszany. Średni wiek w grupie interwencyjnej wynosił 71,7 lat (zakres: 24,0-88,5), w porównaniu do 71,2 lat (zakres: 24,0-90,3) w grupie kontrolnej. Odsetek mężczyzn wynosił 81,8% w grupie interwencyjnej i 79,6% w grupie kontrolnej. Okres obserwacji wahał się od 1 do 120 miesięcy.

W badaniach OLE fenotypami ATTR były ATTR-CM, ATTR-PN lub ATTR-PN i fenotyp mieszany. Średni wiek w grupie interwencyjnej wynosił 65,0 lat (zakres: 26,0-76,0) w porównaniu do 63,1 lat (zakres: 24,0-73,0) w grupie kontrolnej. Odsetek mężczyzn wynosił 77,2% w grupie interwencyjnej i 73,6% w grupie kontrolnej. Okres obserwacji wahał się od 8,8 do 72 miesięcy.

Tab. 20. Charakterystyka badań włączonych do analizy Piragine 2025.

Pierwszy autor, rok (nazwa badania)	Populacja badana	Interwencja/Kontrola (lek, dawka, droga podania)	Liczba pacjentów (interwencja/kontrola)	Wiek, lata (śr. ± SD lub mediana [IQR] lub śr./med. (zakres) – interwencja/kontrola	Mężczyźni, % (interwencja/kontrola)	Choroby współistniejące, % (interwencja/kontrola)	Fenotyp ATTR, % (interwencja/kontrola)	ATTR dzięki typ, % (interwencja/kontrola)	Okres obserwacji (maks. lub mediana [zakres])	Meta-analiza (skuteczność/bezpieczeństwo)
<i>Randomizowane badania kontrolowane</i>										
Adams, 2018 (APOLLO)	Pacjenci (18-85 lat) z udokumentowanym ATTRv, neuropatią obwodową, NIS 5-130 pkt i PND ≤ IIIb	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.) / placebo	148/77	62,0 [24,0-83,0] / 63,0 [34,0-80,0]	64,0/75,0	—	ATTR-PN (39,0/53,0) lub mieszany (61,0/47,0)	—	18,0	Tak (obie)
Adams, 2023 (HELIOS-A)	Pacjenci (18-85 lat) z udokumentowanym ATTRv, neuropatią, NIS 5-130 pkt, PND ≤ IIIb i KPS ≥ 60,0%	Wutrisyran (25 mg s.c. co 3 mies.) / patisiran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.)	122/42	60,0 [20,0] / 60,0 [12,0]	64,8/64,3	—	ATTR-PN (67,2/66,7) lub mieszany (32,8/33,3)	—	18,0	Nie (obie)
Benson, 2018 (NEURO-TTR)	Pacjenci (18-82 lat) z ATTRv (stadium 1 lub 2), polineuropatią z lub bez kardiomiopatii, udokumentowaną mutacją TTR i NIS 10-130 pkt	Inotersen (300 mg s.c. raz w tyg.) / placebo	112/60	59,0 ± 12,5 / 59,5 ± 14,0	69,0/68,0	—	ATTR-PN (33,0/45,0) lub mieszany (67,0/55,0)	—	15,2	Tak/Tak
Berk, 2013	Pacjenci (18-75 lat) z ATTR-FAP, objawami neuropatii czuciowo-ruchowej lub autonomicznej i udokumentowaną zmutowaną TTR	Diflunisal (250 mg p.o. dwa razy dziennie) / placebo	64/66	60,3 ± 11,7 / 59,2 ± 12,2	67,2/66,7	—	ATTR-PN (100,0) w obu grupach	—	24,0	Tak/Tak
Coelho, 2012 (Fx-005)	Pacjenci (18-85 lat) z udokumentowaną mutacją TTR V30M i	Megluminian tafamidisu (20 mg p.o. raz dziennie) / placebo	65/63	39,8 ± 12,7 / 38,4 ± 12,9	50,0/43,0	—	ATTR-PN (100,0) w obu grupach	—	18,0	Tak/Tak

Pierwszy autor, rok (nazwa badania)	Populacja badana	Interwencja/Kontrola (lek, dawka, droga podania)	Liczba pacjentów (interwencja/kontrola)	Wiek, lata (śr. ± SD lub mediana [IQR] lub śr./med. (zakres) – interwencja/kontrola)	Mężczyźni, % (interwencja/kontrola)	Choroby współistniejące, % (interwencja/kontrola)	Fenotyp ATTR, % (interwencja/kontrola)	ATTR dziki typ, % (interwencja/kontrola)	Okres obserwacji (maks. lub mediana [zakres])	Meta-analiza (skuteczność/bezpieczeństwo)
	neuropatią obwodową lub autonomiczną z KPS ≥ 50									
Coelho, 2023 (NEURO-TTTransform)	Pacjenci (18-82 lat) z polineuropatią ATTRv (stadium Coutinho 1 lub 2), udokumentowanym wariantem TTR i NIS 10-130 pkt	Eplontersen (45 mg s.c. co 4 tyg.) / inotersen (300 mg s.c. raz w tyg.)	144/24	53,0 ± 15,0 / 51,1 ± 14,4	69,0/67,0	—	ATTR-PN (66,0/62,0) lub mieszany (34,0/38,0)	—	15,2	Nie/Nie
Fontana, 2025 (HELIOS-B)	Pacjenci (18-85 lat) z wariantowym lub dzikim typem ATTR-CM, NT-proBNP 300-8500 pg/mL (600-8500 pg/mL u pacjentów z AF) i dystansem 6-MWT ≥ 150 m	Wutrisyran (25 mg s.c. co 12 tyg.) / placebo	326/328	77,0 (45,0-85,0) / 76,0 (46,0-85,0)	92,0/93,0	Nadciśnienie (57,0%), cukrzyca (17,0%), AF (60,0%) w obu grupach	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	89,0/88,0	42,0	Tak/Tak
Gillmore, 2024 (ATTRIBUTE-CM)	Pacjenci (18-90 lat) z ATTR-CM, dystansem 6-MWT ≥ 150 m i NT-proBNP ≥ 300 pg/mL	Akoramidis (800 mg p.o. dwa razy dziennie) / placebo	421/211	77,4 ± 6,5 / 77,1 ± 6,8	91,2/88,2	—	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	90,3/90,5	30,0	Tak/Tak
Judge, 2019 (AG10-201)	Pacjenci (18-90 lat) z rozpoznaniem ATTR-CM i klasą czynnościową NYHA II-III	Akoramidis (800 mg p.o. dwa razy dziennie) / placebo	16/17	75,4 (67-86) / 73,2 (60-85)	88,0/100,0	—	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	95,0/97,0	1,0	Nie/Tak
Maurer, 2018 (ATTR-ACT)	Pacjenci (18-90 lat) z wariantowym lub dzikim typem ATTR-CM, NT-proBNP ≥ 600 pg/mL i dystansem 6-MWT ≥ 100 m	Tafamidis (80 lub 20 mg p.o. raz dziennie) / placebo	264/177	74,5 ± 7,2 / 74,1 ± 6,7	91,3/88,7	Nadciśnienie (54,9/47,5) i cukrzyca (7,6/7,3)	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	76,1/75,5	30,0	Tak/Tak

Pierwszy autor, rok (nazwa badania)	Populacja badana	Interwencja/Kontrola (lek, dawka, droga podania)	Liczba pacjentów (interwencja/kontrola)	Wiek, lata (śr. ± SD lub mediana [IQR] lub śr./med. (zakres) – interwencja/kontrola)	Mężczyźni, % (interwencja/kontrola)	Choroby współistniejące, % (interwencja/kontrola)	Fenotyp ATTR, % (interwencja/kontrola)	ATTR dziki typ, % (interwencja/kontrola)	Okres obserwacji (maks. lub mediana [zakres])	Meta-analiza (skuteczność/bezpieczeństwo)
Maurer, 2023 (APOLLO-B)	Pacjenci (18-85 lat) z ATTR-CM	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.) / placebo	181/178	76,0 (47,0-85,0) / 76,0 (41,0-85,0)	89,0/90,0	Nadciśnienie (46,0/57,0) i cukrzyca (17,0/14,0)	ATTR-CM (81,2/82,6) lub mieszany (18,8/17,4)	80,0/81,0	12,0	Tak/Tak
<i>Analizy post-hoc/eksploracyjne</i>										
Hanna, 2021 (ATTR-ACT)	Pacjenci (18-90 lat) z wariantowym lub dzikim typem ATTR-CM	Tafamidis (80 lub 20 mg p.o. raz dziennie) / placebo	264/177	74,5 ± 7,2 / 74,1 ± 6,7	91,3/88,7	–	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	76,1/75,5	30,0	Tak/Nie
Keohane, 2017 (Fx-005)	Pacjenci (18-75 lat) z objawową ATTR-FAP, udokumentowaną mutacją TTR V30M i KPS ≥ 50	Megluminian tafamidisu (20 mg p.o. raz dziennie) / placebo	64/61	–	–	–	ATTR-PN (100,0) w obu grupach	–	18,0	Nie/Nie
Miller, 2021 (ATTR-ACT)	Pacjenci (18-90 lat) z wariantowym lub dzikim typem ATTR-CM i NT-proBNP ≥ 600 pg/mL	Tafamidis (80 lub 20 mg p.o. raz dziennie) / placebo	264/177	–	–	Nadciśnienie (54,9/47,5), AF (50,3/50,3), zastoinowa niewydolność serca (25,0/27,7), CAD (19,3/22,6)	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	–	30,0	Tak/Nie
Minamisawa, 2019 (APOLLO)	Pacjenci (18-85 lat) z wariantowym ATTR i objawową neuropatią	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.) / placebo	90/36	60,0 [54,0-66,0] / 62,0 [57,0-72,0]	75,6/83,3	–	Mieszany (100,0) w obu grupach	–	18,0	Nie/Nie
Obici, 2020 (APOLLO)	Pacjenci (18-85 lat) z ATTRv, polineuropatią (NIS 5-130 pkt) i PND ≤ IIIB	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.) / placebo	148/77	–	–	–	ATTR-PN (39,0/53,0) lub mieszany (61,0/47,0)	–	18,0	Nie/Nie
Quan, 2022 (APOLLO)	Pacjenci (18-85 lat) z ATTRv, polineuropatią (NIS 5-130 pkt), PND ≤ IIIB i KPS ≥ 60%	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.) / placebo	148/77	62,3 ± 11,0 / 63,3 ± 9,7	75,3/73,6	–	ATTR-PN (39,0/53,0) lub mieszany (61,0/47,0)	–	18,0	Nie/Nie

Pierwszy autor, rok (nazwa badania)	Populacja badana	Interwencja/Kontrola (lek, dawka, droga podania)	Liczba pacjentów (interwencja/kontrola)	Wiek, lata (śr. ± SD lub mediana [IQR] lub śr./med. (zakres) – interwencja/kontrola)	Mężczyźni, % (interwencja/kontrola)	Choroby współistniejące, % (interwencja/kontrola)	Fenotyp ATTR, % (interwencja/kontrola)	ATTR dziki typ, % (interwencja/kontrola)	Okres obserwacji (maks. lub mediana [zakres])	Meta-analiza (skuteczność/bezpieczeństwo)
Rosenblum, 2023 (APOLLO)	Pacjenci (18-85 lat) z ATTRv, objawową neuropatią i zajęciem serca	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.) / placebo	90/36	58,3 ± 11,7 / 63,4 ± 9,2	76,0/83,0	–	Mieszany (100,0) w obu grupach	–	18,0	Tak/Nie
Rozenbaum, 2022 (ATTR-ACT)	Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem ATTR-CM	Tafamidis (80 lub 20 mg p.o. raz dziennie) / placebo	–	–	–	–	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	–	18,0	Nie/Nie
Shah, 2024 (ATTR-ACT)	Pacjenci (18-90 lat) z wariantowym lub dzikim typem ATTR-CM	Tafamidis (80 mg p.o. raz dziennie) / placebo	176/177	75,2 ± 7,2 / 74,1 ± 6,7	89,8/88,7	Nadciśnienie (51,1/47,5), AF (52,8/50,3), CAD (19,9/22,6), PChN (17,6/23,2), cukrzyca (8,0/7,3)	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	76,1/75,7	30,0	Nie/Nie
Solomon, 2019 (APOLLO)	Pacjenci (18-85 lat) z ATTRv i objawową neuropatią	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.) / placebo	148/77	–	–	–	ATTR-PN (39,0/53,0) lub mieszany (61,0/47,0)	–	18,0	Tak/Nie
Sperry, 2024 (ATTR-ACT)	Pacjenci (18-90 lat) z ATTR-CM, klasą NYHA I-III, NT-pro-BNP ≥ 600 pg/mL i dystansem 6-MWT > 100 m	Tafamidis (80 lub 20 mg p.o. raz dziennie) / placebo	264/177	74,5 ± 7,2 / 74,1 ± 6,7	91,3/88,7	Nadciśnienie (54,9/47,5) i cukrzyca (7,6/7,3)	ATTR-CM (100,0) w obu grupach	76,1/75,7	30,0	Nie/Nie
Yarlas, 2023 (NEURO-TTR)	Dorośli pacjenci z ATTRv-PN i NIS 10-130 pkt	Inotersen (300 mg s.c. raz w tyg.) / placebo	106/59	59,6 ± 12,4 / 59,4 ± 14,1	71,0/70,0	–	ATTR-PN (34,0/46,0) lub mieszany (66,0/54,0)	–	15,0	Nie/Nie
<i>Badania z otwartą fazą przedłużoną</i>										
Adams, 2021	Pacjenci, którzy ukończyli badanie APOLLO i tolerowali lek	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.)	137/49	61,0 ± 12,1 / 63,5 ± 11,0	74,0/76,0	–	–	–	12,0	Nie/Nie

Pierwszy autor, rok (nazwa badania)	Populacja badana	Interwencja/Kontrola (lek, dawka, droga podania)	Liczba pacjentów (interwencja/kontrola)	Wiek, lata (śr. ± SD lub mediana [IQR] lub śr./med. (zakres) – interwencja/kontrola)	Mężczyźni, % (interwencja/kontrola)	Choroby współistniejące, % (interwencja/kontrola)	Fenotyp ATTR, % (interwencja/kontrola)	ATTR dziki typ, % (interwencja/kontrola)	Okres obserwacji (maks. lub mediana [zakres])	Meta-analiza (skuteczność/bezpieczeństwo)
Adams, 2025	Pacjenci, którzy ukończyli badanie APOLLO i tolerowali lek	Patisyran (0,3 mg/kg i.v. co 3 tyg.)	137/49	61,0 ± 12,1 / 63,5 ± 11,0	74,0/76,0	—	—	—	60,0	Tak/Tak
Barroso, 2017 (Fx-005)	Pacjenci, którzy ukończyli badanie Fx-005 i 12-miesięczne OLE Fx-006	Tafamidis (20 mg p.o. raz dziennie)	38/37	40,7 ± 14,1 / 38,6 ± 13,8	47,4/43,2	—	ATTR-PN (100,0) w obu grupach	—	36,0	Nie/Nie
Brannagan, 2020	Pacjenci, którzy ukończyli badanie NEURO-TTR bez istotnych problemów z tolerancją	Inotersen (300 mg s.c. raz w tyg.)	85/50	60,3 ± 11,9 / 60,5 ± 14,6	69,4/70,0	—	ATTR-PN (30,6/40,0) lub mieszany (69,4/60,0)	—	8,8	Nie/Tak

Pogrubioną czcionką oznaczono badania dotyczące wutrisyranu i tafamidisu.

6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); AF – migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); ATTRv – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. *variant transthyretin amyloidosis*); ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*); ATTR-PN – polineuropatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid polyneuropathy*); CAD – choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*); DM – cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*); i.v. – dożylnie (łac. *in venam*); KPS – skala sprawności Karnofsky'ego; NIS – skala nasilenia neuropatii (ang. *Neuropathy Impairment Score*); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); OLE – otwarta faza przedłużona (ang. *open-label extension*); p.o. – doustnie (łac. *per os*); PChN – przewlekła choroba nerek; PND – skala oceny neuropatii obwodowej (ang. *Polyneuropathy Disability*); RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); s.c. – podskórnie (łac. *subcutaneus*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TTR – transtyretyna

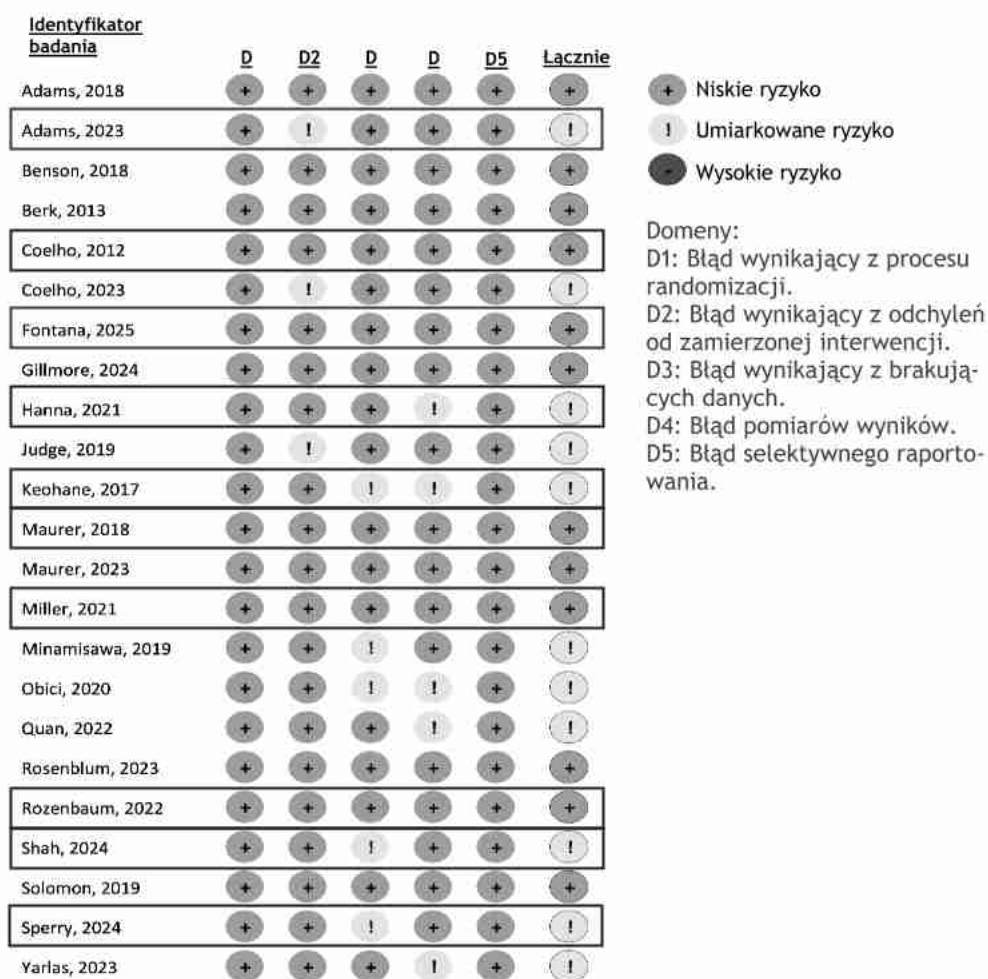
Dwanaście badań RCT/analiz post-hoc/analiz eksploracyjnych sklasyfikowano jako charakteryzujące się „niskim” ryzykiem błędu, podczas gdy jednaście oceniono jako posiadające „umiarkowane” ryzyko błędu, głównie z powodu odstępstw od zaplanowanych interwencji oraz brakujących danych o wynikach lub utraty pacjentów z obserwacji (por. Rys. 20).

Dwa badania obserwacyjne uznano za charakteryzujące się „niskim” ryzykiem błędu, dwa naście sklasyfikowano jako posiadające „umiarkowane” ryzyko błędu, natomiast dwa uznano za obarczone „wysokim” ryzykiem błędu, przede wszystkim ze względu na obawy związane z procesem doboru (np. ograniczona reprezentatywność eksponowanej kohorty lub mała liczebność próby), słabą porównywalność kohort lub krótkie okresy obserwacji (por. Tab. 21).

Tab. 21. Ocena ryzyka błędu w badaniach obserwacyjnych [Piragine 2025].

Autor, rok	Dobór	Porównywalność	Wyniki	Łącznie	NOS
Bampatsias, 2024	*	—	***	***** (4)	Wysokie
Bézar, 2021	****	—	**	***** (6)	Umiarkowane
Chamling, 2022	***	*	**	***** (6)	Umiarkowane
Coelho, 2018	*****	*	**	***** (8)	Niskie
Garcia-Pavia, 2025	*****	*	***	***** (9)	Niskie
Ghoneem, 2023	***	-	***	***** (6)	Umiarkowane
Giblin, 2022	**	*	**	***** (5)	Umiarkowane
Gonzalez-Lopez, 2022	***	-	***	***** (6)	Umiarkowane
Hussain, 2022	***	*	***	***** (7)	Umiarkowane
Lohrmann, 2020	***	-	**	***** (5)	Umiarkowane
Mundayat, 2018	***	*	***	***** (7)	Umiarkowane
Ochi, 2022	**	-	***	***** (5)	Umiarkowane
Qarni, 2024	**	-	***	***** (5)	Umiarkowane
Rosenblum, 2018	**	-	***	***** (5)	Umiarkowane
Siddiqi, 2022	**	-	***	***** (5)	Umiarkowane
Takashio, 2023	*	-	***	***** (4)	Wysokie

Kolorem szarym oznaczono badania, w których interwencję stanowił tafamidis. W analizie nie uwzględniono żadnego badania obserwacyjnego dotyczącego wutrisyranu.



Oznaczono badania dotyczące wutrisyranu (kolor czerwony) i tafamidisu (kolor granatowy).

Opracowanie własne na podstawie Piragine 2025

Rys. 20. Ocena ryzyka błędu w badaniach RCT i analizach post-hoc/eksploracyjnych [Piragine 2025].

2.2.4.7.3 Wyniki w zakresie skuteczności

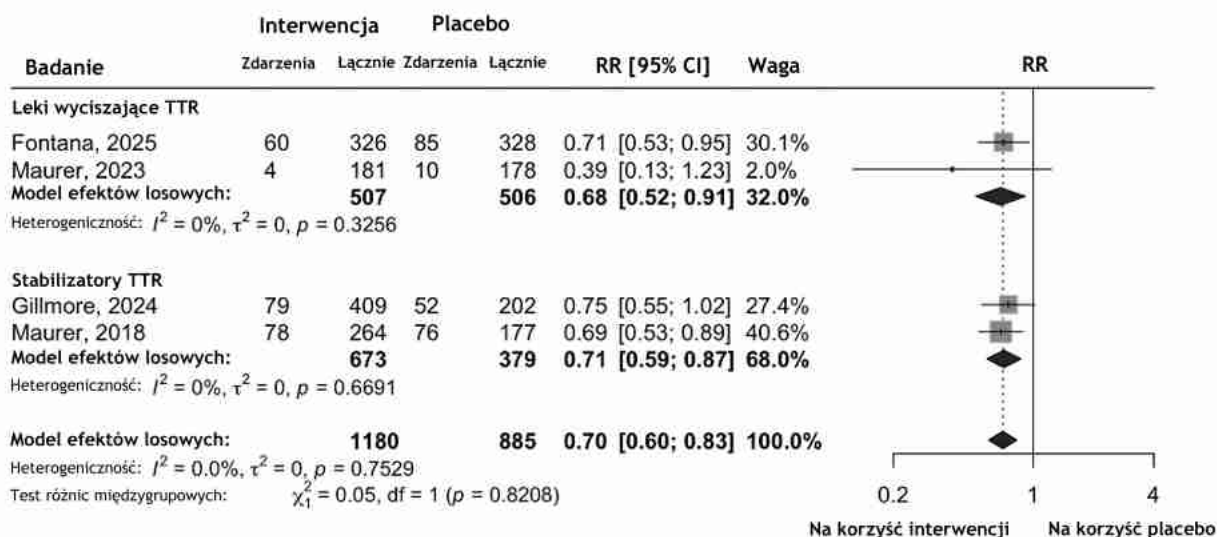
Śmiertelność z dowolnej przyczyny

Do meta-analizy włączono cztery badania RCT, w których większość próby stanowili pacjenci z ATTR-CM (tj. 80,0-100,0%), obejmujące łącznie 1180 chorych w grupie interwencyjnej i 885 w grupie placebo. Ocenianymi interwencjami były: patisyran, wutrisyran, akoramidis oraz tafamidis.

Wyniki wykazały, że te terapie farmakologiczne istotnie redukowały śmiertelność z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo (por. Rys. 21; RR = 0,70; 95% CI: 0,60-0,83), przy braku heterogeniczności ($I^2 = 0,0\%$). Zarówno leki wyciszające gen TTR (patisyran i wutrisyran), jak i stabilizatory TTR (akoramidis i tafamidis) wiązały się z istotną redukcją ryzyka zgonu (por.

Rys. 21; dla leków wyciszających: RR = 0,68; 95% CI: 0,52-0,91; dla stabilizatorów TTR: RR = 0,71; 95% CI: 0,59-0,87), bez istotnych różnic między podgrupami (wartość $p = 0,82$). Pewność dowodów dla tego punktu końcowego oceniono jako wysoką wg skali GRADE.

W badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, ilorazy ryzyka dla śmiertelności z dowolnej przyczyny wyniosły odpowiednio 0,71 (95% CI: 0,53-0,95) oraz 0,69 (95% CI: 0,53-0,89), w obu przypadkach wskazując na wystąpienie istotnego efektu terapeutycznego interwencji (por. Rys. 21).

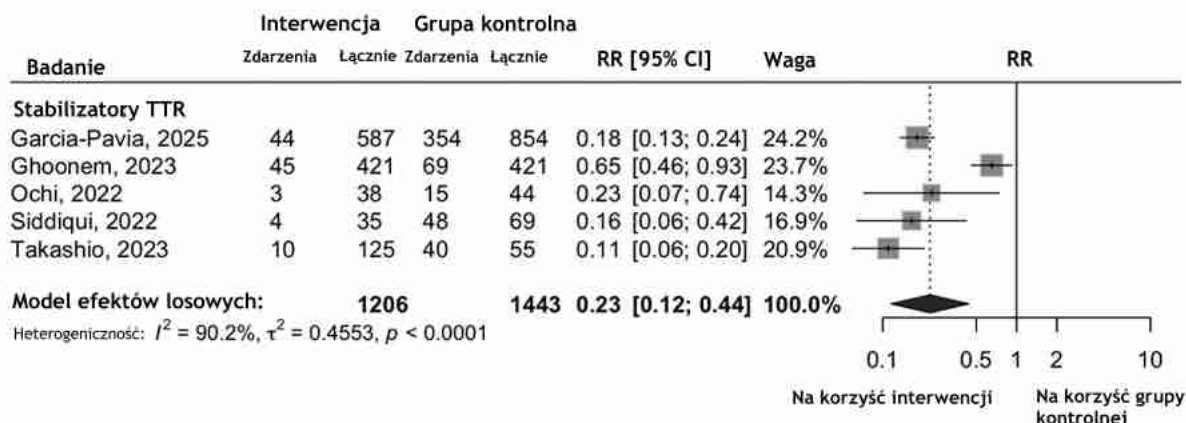


Okresy obserwacji: 12 miesięcy (Maurer 2023), 30 miesięcy (Gillmore 2024 i Maurer 2018) oraz 42 miesiące (Fontana 2025).

Opracowanie własne na podstawie Piragine 2025

Rys. 21. Ryzyko względne śmiertelności z dowolnej przyczyny w badaniach RCT u pacjentów z ATTR-CM.

Do meta-analizy wyników badań obserwacyjnych, dotyczących pacjentów z ATTR-CM, włączono pięć badań kohortowych (1206 pacjentów w grupie interwencji i 1443 w grupie kontrolnej). Wszystkie badania oceniały stabilizatory TTR – tafamidis i diflunisal. Analiza wykazała, że terapie farmakologiczne wiązały się z istotną redukcją śmiertelności z dowolnej przyczyny w porównaniu z grupą kontrolną (por. Rys. 22; RR = 0,23; 95% CI: 0,12-0,44), przy bardzo dużej heterogeniczności ($I^2 = 90,2\%$). Pewność dowodów oceniono jako bardzo niską wg skali GRADE, głównie z powodu poważnego ryzyka błędu, wysokiej heterogeniczności i silnego podejrzenia błędu publikacji.



Okresy obserwacji: 12 miesięcy (Ghoneem 2023), 18 miesięcy (Ochi 2022), 22,8 miesiąca (Takashio 2023), 27,1 miesiąca (Garcia-Pavia 2025) oraz 40,8 miesiąca (Siddiqui 2022).

Opracowanie własne na podstawie Piragine 2025

Rys. 22. Ryzyko względne śmiertelności z dowolnej przyczyny w badaniach obserwacyjnych u pacjentów z ATTR-CM.

Ryzyko hospitalizacji

W analizie ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny nie wzięto pod uwagę żadnego badania, w którym interwencję stanowiłby wutrisyran.

Meta-analiza czterech badań RCT (Maurer 2023, Solomon 2019, Gillmore 2024, Miller 2021) wykazała, że redukcja ryzyka hospitalizacji z dowolnej przyczyny u pacjentów leczonych patisyranem, akoramidisem lub tafamidisem nie osiągnęła istotności statystycznej ($RR = 0,81$; $95\% \text{ CI: } 0,60\text{--}1,08$; $I^2 = 76,9\%$). Nie stwierdzono istotnych różnic między stabilizatorami TTR a lekami wyciszającymi TTR (wartość $p = 0,37$). Ogólną pewność dowodów oceniono jako bardzo niską, głównie ze względu na poważne ryzyko błędu, wysoką heterogeniczność, szeroki przedział ufności, ograniczoną możliwość uogólnienia wyników i silne podejrzenie błędu publikacji.

Synteza ilościowa wyników czterech badań obserwacyjnych (Garcia-Pavia 2025, Ghoneem 2023, Ochi 2022, Takashio 2023), oceniających wpływ stabilizatorów TTR (tafamidisu lub diflunisalu) na ryzyko hospitalizacji z dowolnej przyczyny w warunkach praktycznych, wykazała statystycznie istotny efekt terapeutyczny ($RR = 0,50$; $95\% \text{ CI: } 0,27\text{--}0,93$; $I^2 = 90,7\%$). Pewność dowodów dla tego punktu końcowego oceniono jako bardzo niską, ze względu na poważne ryzyko błędu, wysoką heterogeniczność, ograniczoną możliwości uogólnienia, szeroki przedział ufności i silne podejrzenia błędu publikacji. Zarówno badania RCT, jak i obserwacyjne skupiały się na pacjentach z przewagą ATTR-CM (tj. $\geq 50,0\%$), z wyjątkiem jednego badania dotyczącego fenotypu mieszanego (Solomon 2019).

Jedynie dwa badania RCT analizowały ryzyko hospitalizacji wyłącznie u pacjentów z ATTR-CM, w związku z czym nie przeprowadzono meta-analizy. W jednym z nich odnotowano istotną redukcję ryzyka przy stosowaniu akoramidisu ($RR = 0,50$; $95\% \text{ CI: } 0,36\text{--}0,70$), podczas gdy w drugim nie stwierdzono statystycznie istotnego efektu dla tafamidisu ($RR: 0,86$ [$95\% \text{ CI: } 0,73\text{--}1,02$]).

Parametry kardiologiczne

Wyniki meta-analizy dotyczącej zmiany parametrów kardiologicznych podsumowano w Tab. 22. Wutrisyran nie był oceniany w ramach żadnego z kardiologicznych punktów końcowych.

W badaniach RCT (Benson 2018, Solomon 2019, Maurer 2018) stosowanie terapii celowanych (tj. inotersenu, patisyranu, tafamidisu) istotnie zmniejszyło globalne odkształcenie podłużne (MD = -0,51%; 95% CI: od -0,87 do -0,15; $I^2 = 0,0\%$), grubość przegrody międzykomorowej (MD = -0,61 mm; 95% CI: od -1,07 do -0,14; $I^2 = 0,0\%$) oraz masę lewej komory (MD = -7,26 g; 95% CI: od -13,96 do -0,57; $I^2 = 0,9\%$), bez istotnych różnic między podgrupami. Ponadto w grupie interwencyjnej wykazano istotny wzrost objętości wyrzutowej lewej komory w porównaniu z placebo (MD = 4,49 ml; 95% CI: od 1,92 do 7,06; $I^2 = 19,0\%$). Ogólną pewność dowodów oceniono jako bardzo niską, głównie ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia błędu publikacji.

Meta-analiza badań obserwacyjnych (Chamling 2022, Giblin 2022, Siddiqi 2022, Takashio 2023) wykazała istotną poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory (MD = 2,47%; 95% CI: od 0,37 do 4,57; $I^2 = 90,1\%$) u pacjentów leczonych stabilizatorami TTR (tafamidis, diflunisal), w porównaniu z brakiem stosowania tafamidisu lub brakiem leczenia. Pewność dowodów określono jako bardzo niską, do czego przyczyniło się wysokie ryzyko błędu publikacji. Wszystkie badania obserwacyjne dotyczyły pacjentów z ATTR-CM, podczas gdy badania RCT obejmowały próbę z przewagą pacjentów z ATTR-CM (tj. $\geq 50,0\%$) lub chorych z fenotypem mieszanym.

Tab. 22. Wyniki meta-analizy w zakresie zmiany parametrów kardiologicznych [Piragine 2025].

Parametr	Liczba badań (leki wyciszające/stabilizatory)	Wynik ogólny (MD; 95% CI)	Leki wyciszające TTR (MD; 95% CI)	Stabilizatory TTR (MD; 95% CI)	Różnice między podgrupami (wartość p)
<i>RCT</i>					
GLS (%)	4 (3/1)	-0,51 [-0,87; -0,15]	-0,46 [-0,86; -0,06]	-0,70 [-1,55; 0,15]	0,62
LVEF (%)	3 (2/1)	0,41 [-1,25; 2,07]	-0,25 [-2,35; 1,85]	1,52 [-1,20; 4,24]	0,31
IVWT (mm)	3 (2/1)	-0,61 [-1,07; -0,14]	-0,69 [-1,26; -0,12]	-0,44 [-1,26; 0,38]	0,62
PWT (mm)	3 (2/1)	-0,40 [-0,89; 0,09]	-0,43 [-0,97; 0,12]	-0,27 [-1,38; 0,84]	0,80
LVSV (ml)	3 (2/1)	4,49 [1,92; 7,06]	3,89 [0,96; 6,82]	6,28 [1,75; 10,81]	0,39

Parametr	Liczba badań (leki wyciszające/stabilizatory)	Wynik ogólny (MD; 95% CI)	Leki wyciszające TTR (MD; 95% CI)	Stabilizatory TTR (MD; 95% CI)	Różnice między podgrupami (wartość p)
Masa lewej komory (g)	3 (wszystkie silencery)	-7,26 [-13,96; -0,57]	—	—	—
Badania obserwacyjne					
LVEF (%)	4 (wszystkie stabilizatory)	2,47 [0,37; 4,57]	—	—	—
IVWT (mm)	3 (wszystkie stabilizatory)	-0,67 [-1,42; 0,08]	—	—	—
PWT (mm)	3 (wszystkie stabilizatory)	-0,25 [-0,64; 0,13]	—	—	—

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GLS – globalne odkształcenie podłużne (ang. *global longitudinal strain*); IVWT – grubość ściany przegrody międzykomorowej (ang. *interventricular wall thickness*); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LVSV – objętość wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular stroke volume*); MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); PWT – grubość tylnej ściany (ang. *posterior wall thickness*); RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); TTR – transtyretyna

Jakość życia i inne miary skuteczności

W analizie wyników z zakresu jakości życia nie oceniano badań dotyczących wutrisyranu.

Stosowanie leków wyciszających gen TTR i stabilizatorów TTR (tj. inotersenu, patisyranu, tafamidisu, diflunisalu) istotnie poprawiło jakość życia w porównaniu z placebo (por. Tab. 23; RR = 2,43; 95% CI: 1,39-4,26; $I^2 = 69,9\%$), co potwierdziły wyniki w skali *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (por. Tab. 24; MD = -12,69; 95% CI: od -21,77 do -3,60; $I^2 = 83,2\%$), bez istotnych różnic między podgrupami. Meta-analiza wykazała jednak, że poprawa objawów lub brak progresji choroby nie były statystycznie istotne (por. Tab. 23; RR = 2,79; 95% CI: 1,00-7,74; $I^2 = 83,6\%$), przy braku różnic między podgrupami.

Analiza wykazała również istotny wzrost mBMI, co wskazuje na pozytywny wpływ farmakoterapii na stan odżywienia (por. Tab. 24; MD = 58,39 kg/m² x g/l; 95% CI: 11,44-105,34; $I^2 = 89,4\%$). Choć wzrost ten osiągnął istotność statystyczną tylko w podgrupie pacjentów leczonych stabilizatorami TTR, nie zaobserwowano istotnych różnic między podgrupami. Gdy analizę powtórzono dla okresów obserwacji, które były porównywalne (tj. 12 i 18 miesięcy w obu podgrupach), wyniki dla stabilizatorów TTR przestały być statystycznie istotne (p = 0,833). Badania obejmowały pacjentów z przewagą ATTR-CM (Maurer 2023 – patisyran), ATTR-PN (Berk 2013 – diflunisal, Coelho 2012 – tafamidis) lub fenotypem mieszanym (Adams 2018 – patisyran, Benson 2018 – inotersen). Ogólną pewność dowodów oceniono jako bardzo niską.

Tab. 23. Wyniki meta-analizy w zakresie jakości życia, wyrażone jako ryzyka względne [Piragine 2025].

Wynik	Liczba badań (leki wyciszające/stabilizatory)	Wynik ogólny (RR; 95% CI)	Leki wyciszające TTR (RR; 95% CI)	Stabilizatory TTR (RR; 95% CI)	Różnice między podgrupami (wartość p)
Jakość życia	3 (2/1)	2,43 [1,39; 4,26]	2,93 [1,14; 7,53]	1,89 [1,38; 2,58]	0,39
Poprawa objawów / brak progresji choroby	3 (2/1)	2,79 [1,00; 7,74]	3,93 [0,89; 17,33]	1,54 [0,96; 2,46]	0,24

Tab. 24. Wyniki meta-analizy w zakresie jakości życia, wyrażone jako różnice średnich [Piragine 2025].

Wynik	Liczba badań (leki wyciszające/stabilizatory)	Wynik ogólny (MD; 95% CI)	Leki wyciszające TTR (MD; 95% CI)	Stabilizatory TTR (MD; 95% CI)	Różnice między podgrupami (wartość p)
Skala Norfolk	3 (2/1)	-12,69 [-21,77; -3,60]	-16,45 [-25,68; -7,22]	-5,20 [-11,71; 1,31]	0,05
mBMI (kg/m ² × g/l)	4 (2/2)	58,39 [11,44; 105,34]	62,16 [-42,22; 165,53]	59,80 [23,63; 95,96]	0,97

2.2.4.7.4 Wyniki w zakresie bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie badania RCT, ponieważ żadne z badań obserwacyjnych nie zawierało danych dotyczących zdarzeń niepożądanych zarówno dla kohorty interwencji, jak i grupy kontrolnej. Należy również podkreślić, że wyniki meta-analizy wyników w zakresie bezpieczeństwa nie zostały zaprezentowane z podziałem na fenotyp.

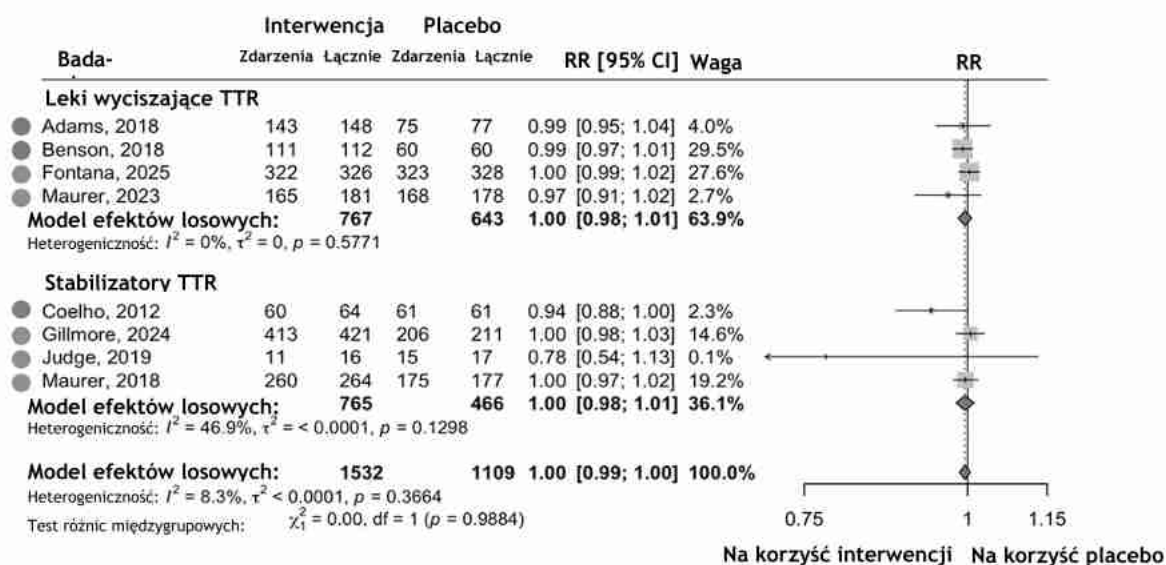
Ryzyko zdarzeń niepożądanych

Do meta-analizy wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych włączono osiem badań RCT, którymi łącznie objęto 1532 pacjentów w grupie interwencyjnej i 1109 chorych w grupie placebo. Ocenianymi interwencjami były: patisyran (Adams 2018, Maurer 2023), inotersen (Benson 2018), wutrisyran (Fontana 2025), akoramidis (Gillmore 2024, Judge 2019) oraz tafamidis (Coelho 2012, Maurer 2018).

Analiza ilościowa wykazała, że stosowanie terapii celowanych nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo (por. Rys. 23; RR

= 1,00; 95% CI: 0,99-1,00), przy braku heterogeniczności ($I^2 = 0,0\%$) i braku istotnych różnic między podgrupami ($p = 0,99$). Pewność dowodów dla tego punktu końcowego, oceniona metodą GRADE, została określona jako niska, głównie ze względu na poważne ryzyko błędu systematycznego, ograniczoną możliwość uogólnienia wyników populacji oraz silne podejrzenie błędu publikacji.

Meta-analiza badań OLE wykazała podobne wyniki (por. Tab. 25; dla zdarzeń niepożądanych: $RR = 0,96$; 95% CI: 0,90-1,03; dla poważnych zdarzeń niepożądanych: $RR = 0,98$; 95% CI: 0,61-1,59), co sugeruje, że długotrwałe stosowanie stabilizatorów TTR (tafamidis) oraz leków wyciszających TTR (inotersen i patisiran) nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z krótszymi okresami leczenia.



Legenda: ponad 50% pacjentów z fenotypem mieszanym (niebieski), z ATTR-CM (pomarańczowy) lub z ATTR-PN (zielony). Okresy obserwacji: 1 miesiąc (Judge 2019), 12 miesięcy (Maurer 2023), 15,2 miesiąca (Benson 2018), 18 miesięcy (Adams 2018, Coelho 2012), 30 miesięcy (Gillmore 2024, Maurer 2018) oraz 36 miesięcy (Fontana 2025).

Opracowanie własne na podstawie Piragine 2025

Rys. 23. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniach RCT.

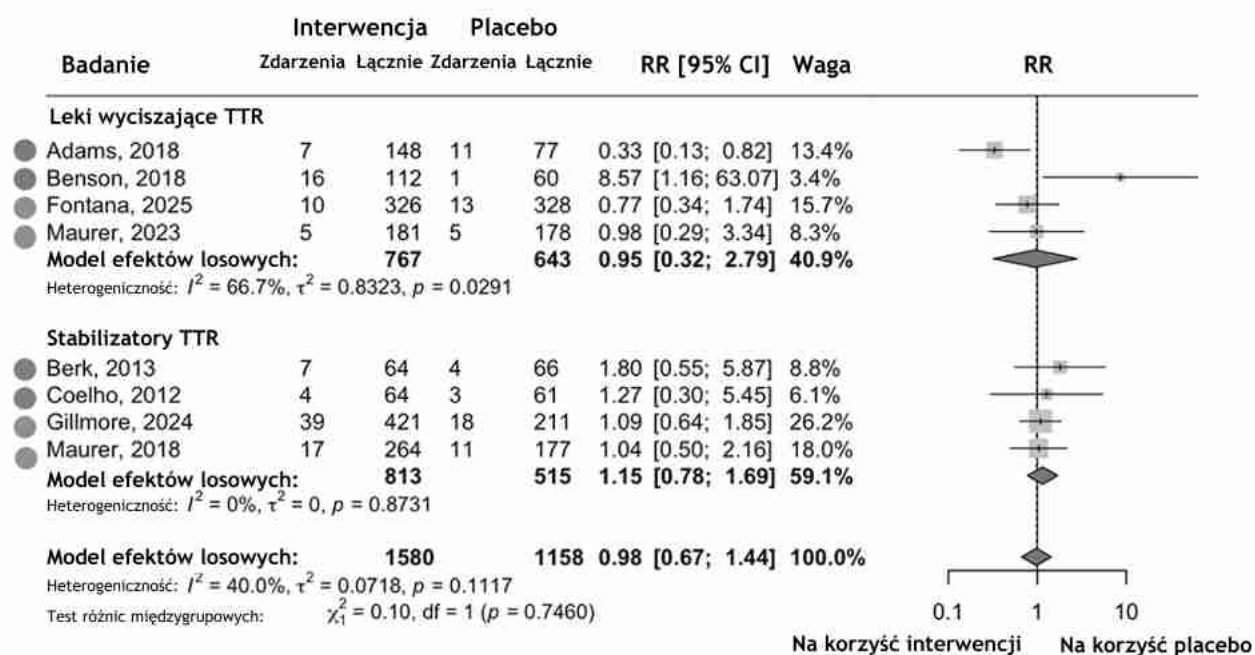
Tab. 25. Wyniki meta-analizy wyników z zakresu bezpieczeństwa w badaniach OLE [Piragine 2025].

Zdarzenie	Liczba badań	Interwencja (liczba badań)	Liczba pacjentów w grupie interwencji	Liczba pacjentów w grupie kontrolnej	RR	95% CI	I^2 (%)
Dowolne AE	3	I (1); P (1); T (1)	266	140	0,96	0,90-1,03	61,0
Poważne AE	3	I (1); P (1); T (1)	266	140	0,98	0,61-1,59	59,9

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); I – inotersen; P – patisyran; T – tafamidis

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W meta-analizie uwzględniono osiem badań RCT (1580 pacjentów w grupie interwencyjnej i 1158 w grupie placebo). Ocenianymi lekami były: patisyran, inotersen, wutrisyran, diflunisal, akoramidis oraz tafamidis. Terapie te nie wiązały się ze zwiększonym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo (por. Rys. 24; RR = 0,98; 95% CI: 0,67- 1,44), przy nieistotnej heterogeniczności ($I^2 = 40,0\%$) i braku istotnych różnic między podgrupami ($p = 0,75$). Pewność dowodów dla tego punktu końcowego została oceniona jako niska wg skali GRADE, przede wszystkim ze względu na poważne ryzyko błędu, ograniczoną możliwość uogólnienia populacji oraz szeroki przedział ufności.



Legenda: ponad 50% pacjentów z fenotypem mieszanym (niebieski), z ATTR-CM (pomarańczowy) lub z ATTR-PN (zielony). Okresy obserwacji: 12 miesięcy (Maurer 2023), 15,2 miesiąca (Benson 2018), 18 miesięcy (Adams 2018, Coelho 2012), 24 miesiące (Berk 2013), 30 miesięcy (Gillmore 2024, Maurer 2018) oraz 36 miesięcy (Fontana 2025).

Opracowanie własne na podstawie Piragine 2025

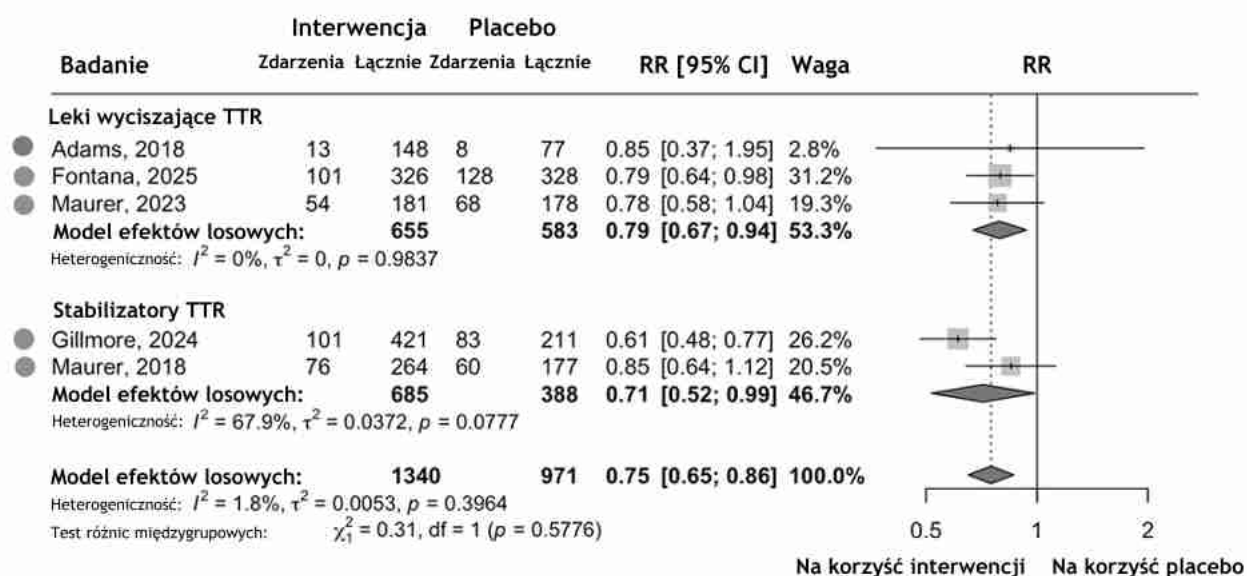
Rys. 24. Ryzyko względne przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach RCT [Piragine 2025].

Inne wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Inne wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane oraz indywidualne zdarzenia takie jak: zaparcia, biegunka, infekcje układu moczowego, zawroty głowy, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności, bóle kończyn, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, kaszel, anemia oraz migotanie przedsionków.

W większości przypadków stosowanie leków wyciszających gen TTR lub stabilizatorów TTR nie wiązało się ze zmienionym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Odnotowano dwa wyjątki – niewydolność serca oraz upadki. Choć brak niewydolności serca związanej z terapią był często rozważany jako wynik dotyczący bezpieczeństwa we włączonych badaniach, może on być również interpretowany jako wynik dotyczący skuteczności u pacjentów z ATTR.

Lekami ocenianymi w kontekście niewydolności serca były: patisyran, wutrisyran, akoramidis oraz tafamidis. Wyniki meta-analizy pięciu badań RCT (1340 pacjentów w grupie interwencyjnej i 971 w grupie placebo) wykazały, że leczenie lekami wyciszającymi gen TTR lub stabilizatorami TTR wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka niewydolności serca w porównaniu z placebo (por. Rys. 25; RR = 0,75; 95% CI: 0,65-0,86), przy nieistotnej heterogeniczności ($I^2 = 1,8\%$) i braku istotnych różnic między podgrupami ($p = 0,58$). Ogólna pewność dowodów dla tego punktu końcowego została oceniona jako umiarkowana.

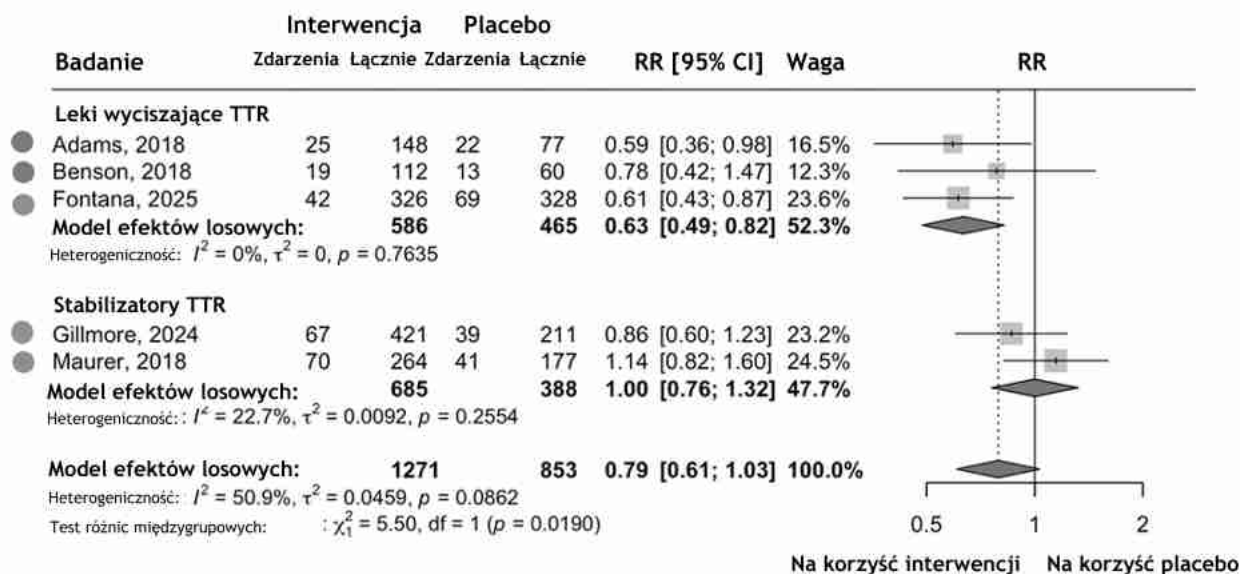


Legenda: ponad 50% pacjentów z fenotypem mieszanym (niebieski) lub z ATTR-CM (pomarańczowy). Okresy obserwacji: 12 miesięcy (Maurer 2023), 18 miesięcy (Adams 2018), 30 miesięcy (Gillmore 2024, Maurer 2018) oraz 36 miesięcy (Fontana 2025).

Opracowanie własne na podstawie Piragine 2025

Rys. 25. Ryzyko względne niewydolności serca w badaniach RCT [Piragine 2025].

W odniesieniu do ryzyka upadków ocenianymi interwencjami były: patisyran, inotersen, wutrisyran, akoramidis oraz tafamidis. Meta-analiza pięciu badań (1271 pacjentów w grupie interwencyjnej i 853 w grupie placebo) wykazała, że stosowanie leków wyciszających TTR wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka upadków w porównaniu z placebo (por. Rys. 26; RR = 0,63; 95% CI: 0,49-0,82), przy braku heterogeniczności ($I^2 = 0,0\%$). Różnica między podgrupami była statystycznie istotna ($p = 0,02$). W zbiorczej populacji nie stwierdzono istotnego wpływu terapii na ryzyko upadku (por. Rys. 26; RR = 0,79; 95% CI: 0,61-1,03). Ogólną pewność dowodów oceniono jako umiarkowaną.



Legenda: ponad 50% pacjentów z fenotypem mieszanym (niebieski) lub z ATTR-CM (pomarańczowy). Okresy obserwacji: 15,2 miesiąca (Benson 2018), 18 miesięcy (Adams 2018), 30 miesięcy (Gillmore 2024, Maurer 2018) oraz 36 miesięcy (Fontana 2025).

Opracowanie własne na podstawie Piragine 2025

Rys. 26. Ryzyko względne upadku w badaniach RCT [Piragine 2025].

2.2.4.7.5 Podsumowanie i wnioski

Meta-analiza wyników badań RCT, przeprowadzona w ramach opracowania Piragine 2025, wykazała, że stosowanie leków wyciszających TTR oraz stabilizatorów TTR przez pacjentów z ATTR-CM wiąże się z istotną redukcją ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o około 30,0%, przy braku istotnych różnic między obiema klasami terapeutycznymi (wysoka jakość dowodów). Istotny efekt terapeutyczny w zakresie zmniejszenia śmiertelności zaobserwowano również w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, co stanowi dowód skuteczności terapii wutrisyranem i tafamidisem.

Autorzy analizy podkreślają jednak, że okresy obserwacji w badaniach nad lekami wyciszającymi gen TTR wynosiły od 12 do 42 miesięcy, podczas gdy w badaniach nad stabilizatorami TTR okres ten wynosił 30 miesięcy. Wutrisyran wymagał dłuższego okresu obserwacji (42 miesiące), aby osiągnąć podobną redukcję ryzyka jak stabilizatory TTR – tafamidis i akoramidis, które oceniano w okresie 30 miesięcy. Ograniczona liczba dostępnych badań uniemożliwiła przeprowadzenie analizy w podgrupach, w celu porównania skuteczności różnych klas interwencji w spójnych okresach obserwacji.

W odniesieniu do ryzyka hospitalizacji, w analizie badań RCT nie zaobserwowano związku między stosowaniem stabilizatorów TTR lub leków wyciszających TTR a hospitalizacjami z dowolnej przyczyny. Badania obserwacyjne nad stabilizatorami TTR wykazały istotną redukcję ryzyka hospitalizacji, co sugeruje ich skuteczność w warunkach rzeczywistych. Niemniej jednak jakość dowodów oceniono jako bardzo niską zarówno w badaniach RCT, jak i obserwacyjnych, co ogranicza możliwość wnioskowania na temat wpływu terapii celowanych na

ryzyko hospitalizacji. Należy również zaznaczyć, że badanie HELIOS-B nie zostało uwzględnione w meta-analizie dla tego punktu końcowego.

Stosowanie stabilizatorów TTR lub leków wyciszających TTR u pacjentów z ATTR-CM lub fenotypem mieszanym znacząco zredukowało globalne odkształcenie podłużne oraz grubość przegrody międzykomorowej w porównaniu z placebo, przy braku istotnych różnic między obiema klasami leków. Leki wyciszające TTR zredukowały również masę lewej komory. W badaniach obserwacyjnych stosowanie stabilizatorów TTR wiązało się ze wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory w porównaniu z pacjentami nieeksponowanymi. Wykazano również, że zarówno stabilizatory TTR, jak i leki wyciszające TTR znacząco poprawiają jakość życia i stan odżywienia w porównaniu z placebo. Jakość dowodów oceniono jako bardzo niską zarówno zakresie zmiany parametrów kardiologicznych, jak i poprawy jakości życia. Badania dotyczące wutrisyranu nie zostały uwzględnione w meta-analizie tych punktów końcowych.

Meta-analiza wyników badań RCT w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że stabilizatory TTR i leki wyciszające TTR nie zwiększają ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ani przerwania leczenia z ich powodu, co sugeruje dobrą tolerancję u pacjentów z ATTR. Co istotne, wszystkie leki znacząco zmniejszyły zapadalność na niewydolność serca, co dodatkowo potwierdza ich skuteczność. Leki wyciszające TTR wiązały się również ze zmniejszonym ryzykiem upadków. Należy jednak podkreślić, że samoistne ryzyko upadków jest wysokie w grupach wiekowych uwzględnionych w badaniach włączonych do meta-analizy (zakres od 59,0 do 77,4 lat). Średnie lub mediany wieku pacjentów są porównywalne w poszczególnych badaniach, zatem zasadne jest założenie, że ryzyko upadków związane z wiekiem również jest podobne. Nie można jednak wykluczyć wpływu wieku na wyniki w zakresie tego punktu końcowego.

Biorąc pod uwagę powyższe, można wnioskować, że stabilizatory TTR i leki wyciszające TTR są porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z ATTR. Wniosek ten opiera się jednak wyłącznie na porównaniach pośrednich.

Jako główne ograniczenia analizy, autorzy opracowania wymieniają:

- niewielką liczbę dostępnych badań, uniemożliwiającą przeprowadzenie ocen w podgrupach wyodrębnionych według genotypu lub fenotypu;
- niską jakość dowodów dla większości punktów końcowych,
- ograniczoną dostępność wyników w zakresie bezpieczeństwa – wyniki pochodziły wyłącznie z badań RCT, co może prowadzić do pominięcia zdarzeń niepożądanych występujących w dłuższym okresie obserwacji.

Z perspektywy niniejszego opracowania, głównym ograniczeniem analizy Piragine 2025 jest brak porównania skuteczności terapii wutrisyranem i tafamidisem. Należy również zaznaczyć, że w analizie uwzględniono wyłącznie dwie publikacje raportujące efekty leczenia wutrisyranem, co umożliwiło analizę skuteczności wyłącznie w kontekście zmiany ryzyka śmiertelności.

2.2.4.8 NICE 2025

W ramach raportu NICE 2025 zaprezentowano dowody kliniczne skuteczności wutrisyranu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM, wraz z oceną przeprowadzoną przez Zewnętrzną Grupę Oceniającą (*External Assessment Group*, EAG). Dowody zaprezentowane w raporcie pochodziły z badania HELIOS-B oraz dokumentów przedłożonych przez Wnioskodawcę.

Z uwagi na zakres zaszeregowania raportu NICE 2025 oraz fakt, że wyniki badania HELIOS-B oraz wyniki porównania skuteczności wutrisyranu i tafamidisu udostępnione przez Wnioskodawcę zostały zaprezentowane w niniejszej analizie (rozdziały 6.1, 6.2.1, 6.2.3), w dalszej części podrozdziału przedstawiono wyłącznie wyniki meta-analizy sieciowej przeprowadzonej przez EAG.

Meta-analiza sieciowa

Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla śmiertelności całkowitej oraz wyników 6-MWT i KCCQ-OS. W meta-analizie nie uwzględniono innych punktów końcowych, z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia odpowiednich danych dotyczących skuteczności tafamidisu.

Dla wszystkich wyników dane zostały wyodrębnione cyfrowo przy użyciu oprogramowania WebPlotDigitizer. Wyniki dotyczące skuteczności tafamidisu pozyskano z głównej publikacji opisującej wyniki badania ATTR-ACT⁴. W przypadku wutrisyranu uwzględniono wyniki dla ramienia monoterapii w badaniu HELIOS-B. Wyniki z zakresu śmiertelności wyodrębniono z krzywych Kaplana-Meiera, a następnie na ich podstawie zrekonstruowano surowe dane dotyczące przeżywalności, stosując przy tym metodę Guyota.

Wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych przez EAG przedstawiono w Tab. 26. W przypadku śmiertelności całkowitej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wutrisyranem a tafamidisem, mimo że wartość ryzyka względnego wskazywała na korzyść wutrisyranu. W przypadku 6-MWT i KCCQ-OS również nie zaobserwowano statystycznie istotnej przewagi którejkolwiek terapii, pomimo iż wartości różnic średnich sugerowały przewagę tafamidisu.

Tab. 26. Wyniki meta-analizy sieciowej przeprowadzonej przez EAG [NICE 2025].

Punkt końcowy	Rodzaj analizy	Wyniki analizy (wutrisyran vs. tafamidis)
Śmiertelność całkowita	Częstotliwościowy model Coxa	HR = 0,90 (95% CI: 0,54-1,52)
	Częstotliwościowy model Weibulla	HR = 0,93 (95% CI: 0,63-1,36)
	Bayesowska meta-analiza sieciowa	HR = 0,89 (95% CrI: 0,53-1,43)

⁴ Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16.

6-MWT w 30. miesiącu	Porównanie bezwzględnej zmiany wyniku	MD = -12,16 (95% CrI: -36,16-12,56)
KCCQ-OS w 30. miesiącu	Porównanie bezwzględnej zmiany wyniku	MD = -4.80 (95% CrI: -15,96-8,34)

Jak wskazują autorzy opracowania, wnioski z meta-analiz sieciowych były spójne z wynikami porównań udostępnionych przez Wnioskodawcę. EAG nie stwierdziła zatem istnienia wyraźnych dowodów występowania różnic w skuteczności wutrisyranu i tafamidisu w zakresie głównych klinicznych punktów końcowych. Podkreślono, że wutrisyran może wykazywać niewielką korzyść w redukcji śmiertelności w porównaniu z tafamidsem, jednak dowody są niewystarczające, aby potwierdzić występowanie istotnej różnicy.

Wnioski dotyczące efektywności klinicznej

Źródłem dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu w populacji pacjentów z ATTR-CM jest badanie HELIOS-B. Grupa EAG uznała, że badanie to charakteryzuje się dobrą jakością, odpowiednią wielkością próby oraz właściwą analizą danych. Badanie dostarcza wyraźnych i istotnych statystycznie dowodów na wpływ wutrisyranu na redukcję śmiertelności oraz poprawę kluczowych wskaźników chorobowości (np. zmniejszenie liczby hospitalizacji, zwiększenie wyniku 6-MWT) w porównaniu z placebo. W ramach badania wykazano również, że zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wutrisyranu są zazwyczaj łagodne, co wskazuje na jego dobrą tolerancję. Na podstawie dostępnych dowodów stwierdzono, że wutrisyran jest skutecznym lekiem w terapii ATTR-CM. Ponadto, EAG uznała za zasadne założenie, że pacjenci w ramieniu placebo badania HELIOS-B otrzymywali BSC, zatem wutrisyran należy uznać za klinicznie nadrzędny wobec najlepszego leczenia wspomagającego.

Jak podkreślają autorzy opracowania, skuteczność wutrisyranu może różnić się między dziedzicznym a dzikim typem ATTR, jednak liczebność odpowiednich podgrup w badaniu HELIOS-B była zbyt mała, aby wyciągnąć spójne wnioski w tym zakresie. Analizy w podgrupach wskazują również, że wutrisyran może być skuteczniejszy u pacjentów w klasie NYHA III, lecz mała liczebność grup i szerokie przedziały ufności sprawiają, że wynik ten nie jest rozstrzygający.

Wnioskodawca zdecydował się porównać wutrisyran z tafamidsem, wykorzystując przy tym dane z badania HELIOS-B. W tym celu wyodrębniono pacjentów otrzymujących tafamidis w momencie randomizacji od tych, którzy go nie stosowali (grupa monoterapii). Grupa EAG zgodziła się, że w obliczu dostępnych badań klinicznych stanowi to najbardziej bezpośrednio porównanie terapii, pozwalające uniknąć niejednorodności populacji, związanej ze zmianami praktyki klinicznej i świadomości schorzenia na przestrzeni czasu. Podkreślono jednak, że porównanie to jest nierandomizowane, a części pacjentów w grupie monoterapii przepisano tafamidis już po randomizacji. Jak zauważają autorzy, Wnioskodawca podjął kroki, w celu skorygowania tej kwestii, stosując ważenie oparte na współczynniku skłonności, jednak wiarygodność porównania pozostaje niepewna.

Zgodnie z analizami Wnioskodawcy, wyniki dotyczące śmiertelności całkowitej sugerują przewagę wutrisyranu nad tafamidsem. Należy jednak podkreślić, że istotność statystyczna

nie została osiągnięta. Analizy nieskorygowane wskazywały na korzyść tafamidisu, choć i w tym przypadku wyniki nie były istotne statystycznie.

W celu porównania skuteczności wutrisyranu i tafamidisu, grupa EAG przeprowadziła meta-analizę sieciową, bazującą na wynikach badania ATTR-ACT i HELIOS-B. Wyniki analiz były spójne z materiałami przedłożonymi przez Wnioskodawcę – w zakresie śmiertelności ogólnej faworyzowały wutrisyran względem tafamidisu, ale przy umiarkowanym współczynniku hazardu i braku istotności statystycznej. Podobnie nie stwierdzono dowodów na różnice między wutrisyranem a tafamidsem w przypadku jakiegokolwiek innego punktu końcowego.

Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzono, że w świetle obecnych dowodów zasadne jest założenie, że terapie wutrisyranem i tafamidsem są zbliżone pod względem skuteczności we wszystkich głównych punktach końcowych dotyczących śmiertelności i chorobowości.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że wutrisyran cechuje się wysoką skutecznością w terapii pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej, przy zachowaniu profilu bezpieczeństwa porównywalnego z placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii wutrisyranem oceniane były w badaniu HELIOS-B. Analizę wyników przeprowadzono dla dwóch populacji – populacji ogólnej, w skład której wchodziła pacjenci stosujący tafamidis przed przystąpieniem do badania oraz pacjenci nieotrzymujący wcześniej tafamidisu, oraz populacji monoterapii wutrisyranem, obejmującej wyłącznie chorych, którzy nie przyjmowali tafamidisu przed randomizacją.

Autorzy opracowań wtórnych zwrócili uwagę na wykazane w badaniu korzyści zdrowotne w zakresie śmiertelności oraz częstości nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych, wynikające z terapii wutrisyranem. Pozytywne wyniki uzyskano również w zakresie punktów końcowych związanych z parametrami funkcjonalnymi i jakością życia. W omawianych opracowaniach wtórnych podkreślono także, że profil bezpieczeństwa w grupie leczonej wutrisyranem był porównywalny z grupą placebo.

W opracowaniu Prata 2025 dokonano meta-analizy sieciowej pośrednio porównującej skuteczność różnych terapii celowanych wykorzystywanych w leczeniu ATTR-CM. Analiza ta nie wykazała statystycznie istotnych różnic efektywności klinicznej w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny. Wyniki meta-analizy Prata 2025 są spójne z wnioskami EAG przedstawionymi w raporcie NICE 2025. Należy jednak podkreślić, iż możliwość porównania skuteczności terapii wutrisyranem i tafamidsem jest ograniczona, z uwagi na brak bezpośrednich dowodów klinicznych oraz znaczące różnice w charakterystyce badanych populacji. Rozbieżności w profilach ryzyka populacji badanych podkreślono przede wszystkim w opracowaniu Autherith 2025, w którym wskazano, że częstość zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie placebo badania ATTR-ACT była istotnie wyższa niż w grupie placebo badania HELIOS-B.

W meta-analizach Antonopoulos 2025, Facin 2025 i Piragine 2025 dokonano oceny skuteczności terapii celowanych w leczeniu ATTR-CM, stosując przy tym analizę zbiorczą, w której pod uwagę brano wszystkie interwencje oraz analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na mechanizm działania preparatu. W poniższej tabeli podsumowano główne wnioski i ograniczenia włączonych meta-analiz. Głównym ograniczeniem opracowań jest niewielka liczba badań i analiz post-hoc dotyczących wutrisyranu, wpływająca negatywnie na możliwość wnioskowania w kwestii skuteczności terapii, w szczególności w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji. Należy także zwrócić uwagę na niespójność wniosków dotyczących wpływu terapii wutrisyranem na śmiertelność z dowolnej przyczyny – analizy Facin 2025 i Piragine 2025 raportują istotną redukcję ryzyka zgonu, podczas gdy w analizie Antonopoulos efekt terapeutyczny wutrisyranu nie był istotny statystycznie. Warto także podkreślić, iż wymienione analizy były ukierunkowane na porównanie skuteczności klas terapeutycznych, a nie indywidualnych terapii, co uniemożliwia wnioskowanie na temat względnej skuteczności wutrisyranu i tafamidisu.

Tab. 27. Podsumowanie wniosków z meta-analiz włączonych do opracowania.

	Antonopoulos 2025	Facin 2025	Piragine 2025
Wnioski	• Celowane leczenie ATTR-CM zmniejsza śmiertelność całkowitą o 39% oraz liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 31%. • Brak istotnego wpływu leczenia wutrisyranem na śmiertelność całkowitą oraz liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. • W przypadku tafamidisu stwierdzono wysoką rozbieżność wyników między badaniami randomizowanymi i nierandomizowanymi. W analizie śmiertelności maksymalną redukcję ryzyka wykazano dla badania nierandomizowanego Ochi (RR = 0,23; 95% CI: 0,07-0,74, a minimalną dla badania RCT Maurer (RR = 0,69; 95% CI: 0,53-0,89). Analiza liczby hospitalizacji wskazała na istotny efekt terapeutyczny tafamidisu w badaniu obserwacyjnym Ochi (RR = 0,31; 95% CI: 0,15-0,64) oraz nieistotny efekt w badaniu RCT (RR = 0,86; 95% CI: 0,73-1,02).	• Stabilizatory TTR istotnie zmniejszyły śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz liczbę hospitalizacji w porównaniu z placebo. • W analizie międzygrupowej śmiertelności nie wykazano różnic skuteczności między stabilizatorami TTR a lekami wyciszającymi TTR ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,80$). • Leki wyciszające TTR nie wykazały istotnej redukcji w zakresie śmiertelności i liczby hospitalizacji. • Obie klasy terapeutyczne były skuteczne w poprawie wydolności funkcjonalnej (6-MWT) i jakości życia (KCCQ-OS), a także w obniżaniu poziomu NT-proBNP w surowicy w porównaniu z placebo. • Porównanie międzygrupowe wykazało istotną statystycznie różnicę między skutecznością stabilizatorów TTR i leków wyciszających TTR, zarówno pod kątem zmiany wyniku 6-MWT ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,04$), jak i KCCQ-OS ($\chi^2 = 9,00$; $p = 0,003$). • Stosowanie terapii modyfikujących przebieg choroby wiąże się z istotnym obniżeniem	• Stosowanie leków wyciszających TTR oraz stabilizatorów TTR przez pacjentów z ATTR-CM wiąże się z istotną redukcją ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o około 30,0%, przy braku istotnych różnic między obiema klasami terapeutycznymi (wysoka jakość dowodów). • Istotny efekt terapeutyczny w zakresie zmniejszenia śmiertelności zaobserwowano w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, co stanowi dowód skuteczności terapii wutrisyranem i tafamidisem. • W analizie badań RCT nie zaobserwowano związku między stosowaniem stabilizatorów TTR lub leków wyciszających TTR a hospitalizacjami z dowolnej przyczyny. • Badania obserwacyjne nad stabilizatorami TTR wykazały istotną redukcję ryzyka hospitalizacji. • Stosowanie stabilizatorów TTR lub leków wyciszających TTR u pacjentów z ATTR-CM lub fenotypem mieszanym

		poziomu NT-proBNP i białka TTR w surowicy. Stabilizatory TTR spowodowały większą redukcję NT-proBNP, podczas gdy leki wyciszające TTR doprowadziły do wyraźniejszego spadku poziomu TTR w surowicy. Wykazano istotną poprawę LV GLS, zarówno w analizie zbiorczej, jak i w podgrupie leków wyciszających TTR. W odniesieniu do masy lewej komory istotną redukcję zaobserwowano wyłącznie w podgrupie leków wyciszających TTR. W analizie podstawowej, nie stwierdzono istotnego wpływu terapii celowanych na grubość ściany lewej komory.	znacząco zredukowało globalne odkształcenie podłużne oraz grubość przegrody międzykomorowej w porównaniu z placebo, przy braku istotnych różnic między obiema klasami leków. - Leki wyciszające TTR zredukowały masę lewej komory. - W badaniach obserwacyjnych stosowanie stabilizatorów TTR wiązało się ze wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory w porównaniu z pacjentami nieeksponowanymi. - Zarówno stabilizatory TTR, jak i leki wyciszające TTR znacząco poprawiają jakość życia i stan odżywienia w porównaniu z placebo. - Stabilizatory TTR i leki wyciszające TTR nie zwiększają ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ani przerwania leczenia z ich powodu. - Obie klasy leków znacząco zmniejszyły zapadalność na niewydolność serca. - Stosowanie leków wyciszających TTR wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem upadków.
Główne ograniczenia analizy	Heterogeniczność populacji oraz brak bezpośrednich porównań interwencji stosowanych w terapii ATTR-CM.	Badanie HELIOS-B zostało uwzględnione wyłącznie w analizie śmiertelności z dowolnej przyczyny, 6-MWT, KCCQ-OS, poziomu NT-proBNP i TTR oraz LV GLS.	Badanie HELIOS-B nie zostało uwzględnione w meta-analizie wyników w zakresie ryzyka hospitalizacji, jakości życia i zmiany poziomu odżywienia.

	• Brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy sieciowej, z uwagi na różnice w projektach badań, charakterystyce pacjentów i definicjach punktów końcowych. • Odmienne mechanizmy działania leków uwzględnionych w opracowaniu. • Stosunkowo krótki okres obserwacji we włączonych badaniach.	• Wnioskowanie w zakresie wpływu terapii celowanych na liczbę hospitalizacji było ograniczone, z uwagi na różnice w klasyfikacji zdarzeń w badaniach RCT. • Liczebność próby dla wyników echokardiograficznych była ograniczona w większości analiz, co ogranicza możliwość wnioskowania w zakresie skuteczności.	• Niewielka liczba dostępnych badań oceniających skuteczność wutrisyranu. • Niska jakość dowodów dla większości punktów końcowych. • Ograniczona dostępność wyników w zakresie bezpieczeństwa.
--	---	--	--

3 Przegląd badań pierwotnych

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 11. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 7 kwietnia 2026 roku.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 14.04.2026 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa wutrisyranu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) / MedWatch,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 14.04.2026 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 16.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III;
- interwencja – wutrisyran (Amvuttra®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w formie monoterapii [ChPL Amvuttra];
- komparator – tafamidis w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w przypadku pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II⁵ oraz placebo w przypadku pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność leczenia:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie:
 - złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca)
 - zgonu z dowolnej przyczyny,
 - zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu,

⁵ W przypadku braku bezpośredniego porównania z tafamidisem w odnalezionych badaniach, do przeglądu włączano również badania, w których komparator stanowiło placebo. Rozszerzenie kryteriów włączenia miało na celu umożliwienie późniejszego przeprowadzenia porównania pośredniego.

- zmiany jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza Kardiomiotopii Kansas City (KCCQ-OS),
 - zmiany klasy NYHA;
- bezpieczeństwo:
 - dowolne zdarzenie niepożądane;
 - poważne zdarzenie niepożądane;
 - zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia;
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;
 - przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
 - do analizy bezpieczeństwa włączano kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe;
 - nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
 - publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;

- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane RoB 2, które szczegółowo opisano w rozdziale 17.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.



3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

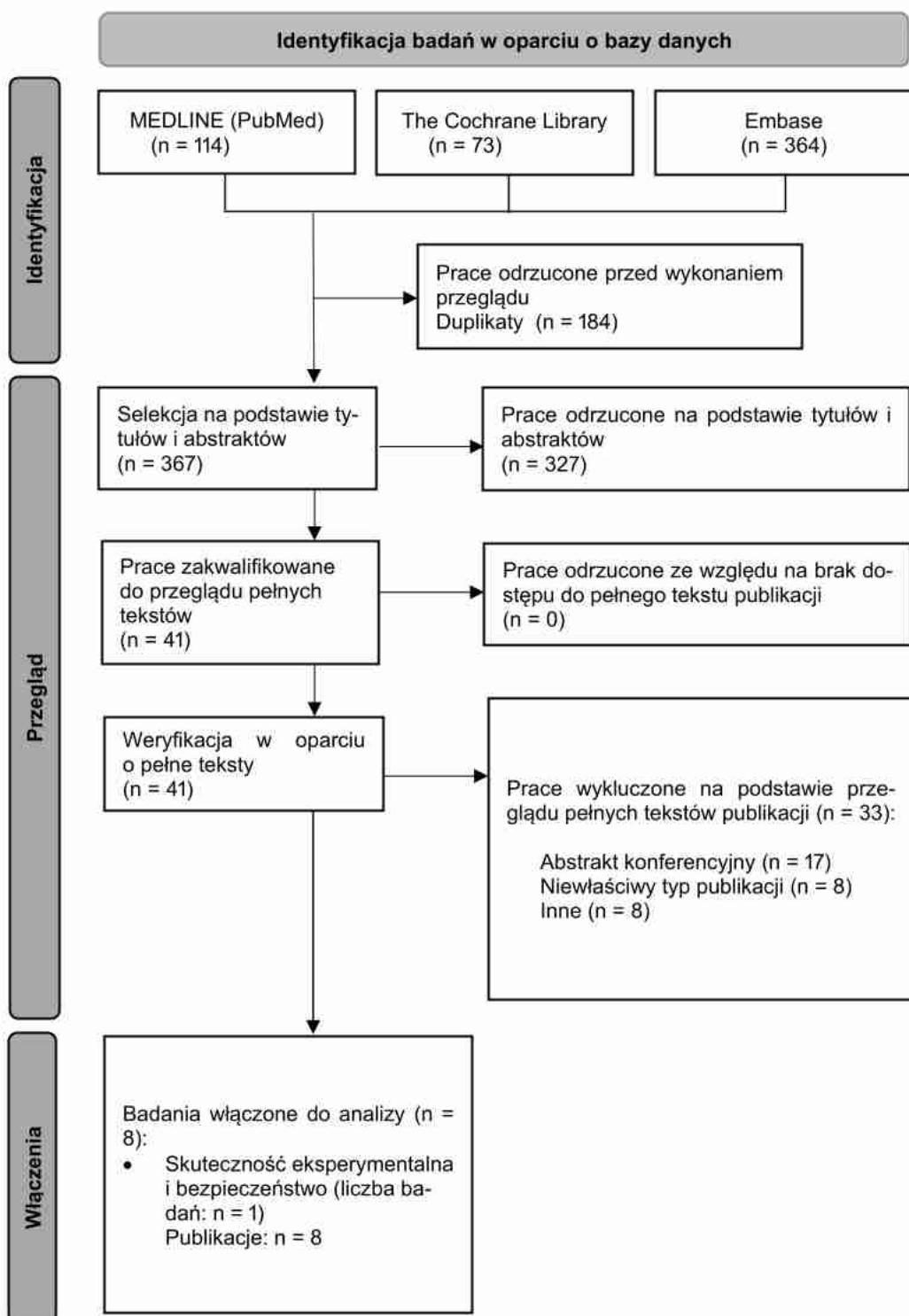
- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W przeglądzie systematycznym opracowań pierwotnych dla wutrisyranu oceniono wstępnie 551 abstraktów. Po wykluczeniu 184 powtórzeń oraz selekcji pod kątem tytułów i abstraktów zidentyfikowano 41 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 33 prace zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 8 publikacji opisujących 1 badanie. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 12.2 i 13.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 27. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań pierwotnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.



Rys. 27. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego (badania pierwotne) – diagram PRISMA.

3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 28) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (por. Tab. 29). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu (HELIOS-B), powiązane z nim badanie fazy przedłużonej (LTE) oraz dwa badania, które wykluczono ze względu na niewłaściwą populację (pacjenci z ATTR z polineuropatią). Dodatkowo, ze względu na przeniesienie niektórych badań, przeszukano również bazę <http://euclinicaltrials.eu>. (por. Tab. 30).

Tab. 28. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 14.04.2026 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT04153149	HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy)	Wyniki dostępne	Badanie w toku, rekrutacja zakończona	HELIOS-B
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT06679946	An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy)	Brak dostępnych wyników	Rekrutacja uczestników	-
2.	NCT03759379	HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)	Wyniki dostępne	Badanie zakończone	HELIOS-A
3.	NCT05873868	MyocardON-TTR - Myocardial Effects in Patients with Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis with Polyneuropathy Treated with Patisiran or Vutrisiran	Brak dostępnych wyników	Badanie w toku, rekrutacja zakończona	MyocardON-TTR

*Przedstawione w tabeli informacje dotyczą dostępności wyników w danym rejestrze. W przypadku niektórych badań, jak np. HELIOS-B i HELIOS-A wyniki nie zostały jeszcze udostępnione w obrębie danego rejestru badań klinicznych, ale są dostępne w formie publikacji.

Tab. 29. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 14.04.2026 r.

Nr	Numer Eu-draCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2019-003153-28	HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR amyloidosis with cardiomyopathy)	Brak dostępnych wyników	Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych Eu-draCT, ale zostało przeniesione na nową platformę CTR UE - CTIS: https://eu-clinicaltrials.eu/	HELIOS-B
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2018-002098-23	HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)	Brak dostępnych wyników	Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych Eu-draCT, ale zostało przeniesione na nową platformę CTR UE - CTIS: https://eu-clinicaltrials.eu/	HELIOS-A

*Przedstawione w tabeli informacje dotyczą dostępności wyników w danym rejestrze. W przypadku niektórych badań, jak np. HELIOS-B i HELIOS-A wyniki nie zostały jeszcze udostępnione w obrębie danego rejestru badań klinicznych, ale są dostępne w formie publikacji.

Tab. 30. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *euclinicaltrials.eu* – data ostatniego przeszukania: 14.04.2026 r.

Nr	Numer EUCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2024-518343-38-00	An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with	Brak dostępnych wyników	Badanie w toku	-

Nr	Numer EUCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
		Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy)			
2.	2024-518318-25-00	HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy)	Brak dostępnych wyników	Badanie w toku	HELIOS-B

*Przedstawione w tabeli informacje dotyczą dostępności wyników w danym rejestrze. W przypadku niektórych badań, jak np. HELIOS-B wyniki nie zostały jeszcze udostępnione w obrębie danego rejestru badań klinicznych, ale są dostępne w formie publikacji.

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono 1 badanie kliniczne, które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (por. Tab. 31). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 19.

Tab. 31. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie**	Kraj**	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
HELIOS-B (publikacja Fontana 2025a)	IIA	<i>superiority</i>	79 ośrodków	Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Kanada, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Izrael, Japonia, Korea Południowa, Litwa, Łotwa, Holandia, Norwegia, Peru, Polska, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	Wutrisyran w dawce 25 mg co 12 tygodni	placebo	Pacjenci z ATT-CM typu dziedzicznego lub dzikiego	Alnylam Pharmaceuticals

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

** Na podstawie danych dostępnych na stronie <https://clinicaltrials.gov/>.

3.2.4 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem najbardziej aktualnego narzędzia w tym zakresie, tj. Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HELIOS-B oceniono na niskie. Wyniki oceny przedstawiono na Rys. 28 i Rys. 29.

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	1	HELIOS-B	wutrisyran	placebo	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	1	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
	2	HELIOS-B	wutrisyran	placebo	Zgon z dowolnej przyczyny	1	+	+	+	+	+	+	+	Some concerns
	3	HELIOS-B	wutrisyran	placebo	Zmiana dystansu w teście 5-minutowego marszu	1	+	+	+	+	+	+	+	High risk
	4	HELIOS-B	wutrisyran	placebo	Zmiana wyniku KCCQ-OS	1	+	+	+	+	+	+	+	

D1

D2

D3

D4

D5

Randomisation process

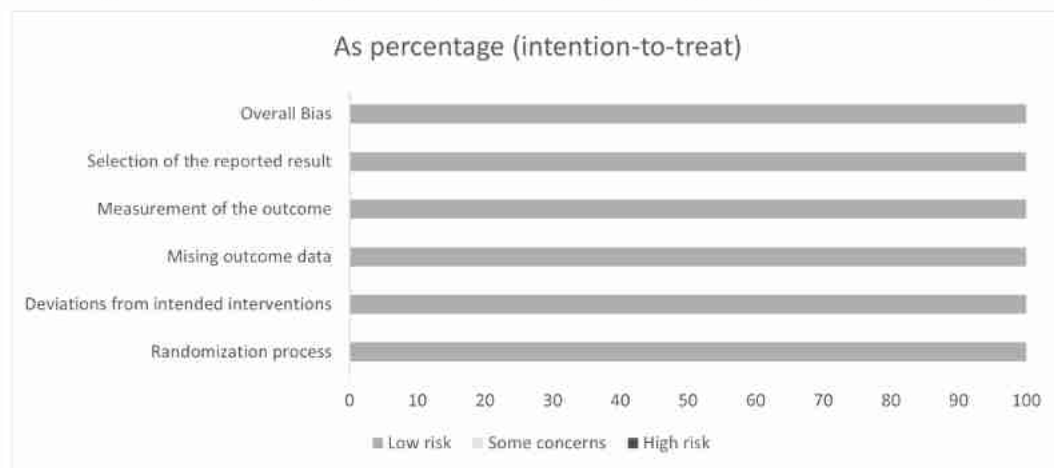
Deviations from the intended interventions

Missing outcome data

Measurement of the outcome

Selection of the reported result

Rys. 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych.



Rys. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HELIOS-B.

4 Analiza heterogeniczności

4.1 Porównanie bezpośrednie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania (HELIOS-B) porównującego skuteczność leczenia wutrisyranem i placebo w grupie pacjentów z klasą czynnościową NYHA III, nie było możliwości przeprowadzenia meta-analizy i porównań pośrednich. Dlatego w tej części analizy nie wykonano oceny heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badania opisano w rozdziale 19.

4.2 Porównanie pośrednie

Do analizy w populacji pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I i II włączono jedno badanie dotyczące porównania terapii wutrisyranem i placebo (HELIOS-B) oraz jedno badanie porównujące leczenie tafamidisem i placebo (ATTR-ACT).

Włączone do analizy badania były porównywalne pod względem ogólnego celu, jakim była ocena skuteczności danej interwencji w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. We wszystkich badaniach stosowano podobne kluczowe punkty końcowe, takie jak zgon z dowolnej przyczyny, zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu oraz zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza KCCQ-OS.

Badania różniły się w kilku aspektach, a do najważniejszych różnic mogących mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego należały różnice: w leczeniu podstawowym, w populacji pacjentów oraz w projektach badań i dostępności wyników.

Populacja pacjentów

Jednym z elementów oceny heterogeniczności w zakresie charakterystyki populacji docelowej w badaniach HELIOS-B oraz ATTR-ACT, była analiza danych przedstawionych w raporcie ICER 2024, odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych.

W ramach raportu ocenie poddano różnorodność demograficzną badań klinicznych, wykorzystując przy tym narzędzie opracowane przez ICER – Clinical Trial Diversity Rating (CDR) Tool. *CDR Tool* zostało zaprojektowane do oceny trzech cech demograficznych – rasa i przynależność etniczna, płeć oraz wiek. Reprezentacja każdej kategorii demograficznej była oceniana względem częstości występowania choroby, przy użyciu wskaźnika PDRR (ang. *Participant to Disease-prevalence Representation Ratio*). Wartość PDRR liczona jest jako iloraz odsetka pacjentów w danej kategorii demograficznej w badaniu klinicznym oraz częstości występowania choroby w danej grupie. Następnie, na podstawie wartości PDRR, przypisywano ocenę reprezentacji w skali od 0 do 3. Ostatecznie, bazując na łącznej ocenie cech demograficznych, przydzielano kategorii określające poziom różnorodności w badaniu klinicznym – „dobra”, „średnia” lub „słaba”. Poniżej przedstawiono opis poszczególnych kategorii demograficznych oraz skale punktowe zgodne z *CDR Tool*.

Tab. 32. Ocena reprezentacji zgodna z raportem ICER 2024.

Wartość PDRR	Ocena reprezentacji
0	0
Od >0 do <0,5	1
Od 0,5 do 0,8	2
≥0,8	3

Tab. 33. Ocena różnorodności w badaniu klinicznym zgodnie z ICER 2024.

Cecha demograficzna	Kategorie demograficzne	Maksymalna punktacja	Ocena różnorodności
Rasa i przynależność etniczna	Azjatycka/Czarna lub Afroamerykańska/Biała oraz Łatynoska lub pochodzenia łatynoskiego	12	Dobra (11-12) Średnia (7-10) Słaba (≤6)

Płeć	Mężczyzna/Kobieta	6	Dobra (6) Średnia (5) Słaba (≤ 4)
Wiek	Chorzy w wieku ≥ 65 lat	3	Dobra (3) Średnia (2) Słaba (≤ 1)

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie wyników oceny różnorodności w badaniach klinicznych HELIOS-B oraz ATTR-ACT, zgodnie z raportem ICER. W przypadku rasy i przynależności etnicznej oraz płci oba badania otrzymały ocenę „średnią”. W związku z brakiem informacji o odsetku pacjentów powyżej 65 roku życia w badaniu HELIOS-B, niemożliwe było obliczenie wskaźnika różnorodności wieku. W przypadku badania ATTR-ACT kategoria ta uzyskała ocenę „dobrą”. Warto jednak podkreślić, że autorzy raportu ICER 2024 przeprowadzili ocenę różnorodności dla całkowitych populacji w obu badaniach. Z kolei w niniejszej analizie, zgodnie z przyjętym schematem PICOS, tafamidis stanowi komparator dla wutrisyranu jedynie w klasach NYHA I-II.

Tab. 34. Ocena różnorodności w zakresie rasy i przynależności etnicznej w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, zgodnie z raportem ICER 2024.

	Biała	Czarna lub Afroamerykańska	Azjatycka	Latynoska	Całkowity wynik	Ocena różnorodności	AIAN	NHPI
Częstość występowania ATTR-CM	75,50%	25,40%	6,30%	19,10%	-	-	1,30%	0,30%
ATTR-ACT								
Odsetek w badaniu	81%	14,30%	4,10%	3,20%	-	-	0%	0%
PDRR	1,07	0,56	0,65	0,17	-	-	0	0
Ocena reprezentacji	3	2	2	1	8	Średnia	NC	NC
HELIOS-B								
Odsetek w badaniu	84,5%	7%	6%	6%	-	-	NR	NR
PDRR	1,12	0,28	0,95	0,31	-	-	NC	NC
Ocena reprezentacji	3	1	3	1	8	Średnia	NC	NC

AIAN – rdzenny mieszkaniec Ameryki lub rdzenna ludność Alaski; NHPI – rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy wysp Pacyfiku; NC – nie obliczono; PDRR – *Participant to Disease-prevalence Representation Ratio*; ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*)

Tab. 35. Ocena różnorodności w zakresie płci i wieku w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, zgodnie z raportem ICER 2024.

	Płeć				Wiek		
	Mężczyzna	Kobieta	Całkowity wynik	Ocena różnorodności	Chorzy w wieku ≥65 lat	Całkowity wynik	Ocena różnorodności
Częstość występowania ATTR-CM	85,4%	14,6%	-	-	67%	-	-
ATTR-ACT							
Odsetek w badaniu	90,2%	9,8%	-	-	90,5%	-	-
PDRR	1,06	0,67	-	-	1,35	-	-
Ocena reprezentacji	3	2	5	Średnia	3	3	Dobra
HELIOS-B							
Odsetek w badaniu	92,5%	7,5%	-	-	Brak danych	-	-
PDRR	1,08	0,51	-	-	NC	-	-
Ocena reprezentacji	3	2	5	Średnia	NC	NC	NC

NC – nie obliczono; PDRR – *Participant to Disease-prevalence Representation Ratio*; ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*)

W Tab. 36 przedstawiono zestawienie danych demograficznych oraz początkowych parametrów funkcjonalnych uczestników badań HELIOS-B i ATTR-ACT. Jak widać największe różnice zaobserwować można w przypadku typu ATTR-CM oraz klasy NYHA. W szczególności należy zwrócić uwagę na większy odsetek pacjentów w klasie NYHA III i mniejszy odsetek chorych w klasie NYHA II w badaniu ATTR-ACT. Zróżnicowanie profili ryzyka pacjentów w badaniach HELIOS-B oraz ATTR-ACT zostało podkreślone w analizie Autherith 2025. W analizie tej porównano częstość zgonów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach placebo czterech badań klinicznych, w tym HELIOS-B i ATTR-ACT. Jak zauważono, częstości te były najniższe w przypadku badania HELIOS-B, co wskazywało na wyraźnie korzystniejszy profil ryzyka w docelowej populacji tego badania.

Różnice pomiędzy badaniami można zaobserwować również w zakresie parametrów dotyczących sprawności funkcjonalnej oraz jakości życia. Zarówno początkowy dystans przebyty w teście 6-minutowego marszu, jak i początkowy wynik w skali KCCQ-OS był wyższy w badaniu HELIOS-B. Oznacza to, że w momencie przystąpienia do leczenia pacjenci w badaniu HELIOS-B charakteryzowali się wyższą ogólną sprawnością i jakością życia. Należy przypuszczać, że stanowi to konsekwencję niższego początkowego stopnia zaawansowania choroby wśród pacjentów w badaniu HELIOS-B, reprezentowanego przez wyższy udział chorych w klasach NYHA I-II w porównaniu z badaniem ATTR-ACT.

Tab. 36. Charakterystyka demograficzna uczestników badań HELIOS-B i ATTR-ACT [Fontana 2025a, Maurer 2018].

		HELIOS-B ^a		ATTR-ACT	
		Wutrisyran	Placebo	Tafamidis ^b	Placebo
N		196	199	264	177
Wiek, lata	Mediana	77,5	76,0	75,0	74,0
Płeć, %	Mężczyzna	91	92	91,3	88,7
	Kobieta	9	8	8,7	11,3
Rasa, %	Biała	86	85	79,9	82,5
	Czarna	5	6	14,0	14,7
	Azjatycka	6	8	4,9	2,8
	Inna	3	2	1,1	0
Typ ATTR-CM, %	Dziedzicza	12	13	23,9	24,3
	Typu dzikiego	88	87	76,1	75,7
Klasa NYHA, %	NYHA I	8	6	9,1	7,3
	NYHA II	88	85	61,4	57,1
	NYHA III	5	9	29,5	35,6
Dystans w teście 6-MWT, m	Średnia	362,7	372,8	350,6	353,3
Wynik w skali KCCQ-OS	Średnia	70,3	69,9	67,3	65,9

^a Dla badania HELIOS-B zaprezentowano wyłącznie charakterystykę populacji przyjmującej monoterapię wutrisyranem.

^b Łącznie dla dawek 80 mg i 20 mg.

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. transthyretin amyloid cardiomyopathy); NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*

Projekt badania

Na heterogeniczność badań HELIOS-B oraz ATTR-CT wpływały również różnice w kwestii projektu badania.

Jedną z nich była różnica długości okresu randomizowanego – w przypadku badania HELIOS-B czas obserwacji wynosił 36 miesięcy⁶, a w badaniu ATTR-ACT 30 miesięcy. W badaniach, w których analizowane są punkty końcowe typu "czas do zdarzenia", na przykład czas do zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu z dowolnej przyczyny, moc badania zależy od liczby zaobserwowanych zdarzeń [Schulgen 2005]. Wydłużenie czasu obserwacji zwiększa prawdopodobieństwo, że u większej liczby pacjentów wystąpi analizowane zdarzenie, co skutkuje zwiększeniem mocy statystycznej.

Należy także zwrócić uwagę na różnice w definicji zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy badaniami HELIOS-B oraz ATTR-ACT. W pierwszym z nich nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe definiowane były jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca. Z kolei w badaniu ATTR-ACT, zdarzenia sercowo-naczyniowe nie obejmowały pilnych wizyt z powodu niewydolności serca.

⁶ W przypadku śmiertelności z dowolnej przyczyny analiza obejmowała okres 42 miesięcy.

Kolejną rozbieżność między projektami badań zidentyfikowano w zakresie terapii podstawowej otrzymywanej przez pacjentów. W poniższej tabeli zaprezentowano zestawienie leków stosowanych jako leczenie tła w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT w momencie przystąpienia do leczenia. W przypadku badania HELIOS-B przedstawiono dane dotyczące całkowitej populacji. Z kolei w przypadku tafamidisu zaprezentowano wyniki dla łącznej populacji pacjentów otrzymujących dawki 80 mg i 20 mg.

W przypadku obu badań najczęściej stosowane były diuretyki. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego otrzymywania wutrisyranu i tafamidisu. Pomimo wydzielenia w badaniu populacji początkowej monoterapii wutrisyranem, pacjenci mieli możliwość rozpoczęcia leczenia tafamidisem w trakcie okresu randomizowanej obserwacji. Terapię tę zainicjowano u 22% chorych w ramieniu wutrisyranu i u 21% pacjentów w ramieniu placebo.

Znaczący wpływ na różnice w terapiach podstawowych miał odstęp czasowy pomiędzy badaniami – kwalifikację pacjentów do badania ATTR-ACT rozpoczęto w roku 2013, a do badania HELIOS-B w roku 2019. Zmiany w zakresie praktyki klinicznej i zwiększenie dostępu do terapii tafamidisem w okresie pomiędzy badaniami, wpłynęły na modyfikację powszechnie stosowanych schematów terapeutycznych.

Tab. 37. Wyjściowa terapia podstawowa przyjmowania przez pacjentów w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT [Fontana 2025a, Maurer 2018].

	Interwencja	Placebo
HELIOS-B		
Tafamidis	40%	39%
Inhibitory SGLT2	3%	3%
Diuretyki	80%	79%
ATTR-ACT		
Leki działające na układ renina-angiotensyna	26,1%	27,1%
Beta-blokery	28,8%	29,9%
Diuretyki	66,3%	69,5%
Środki przeciwzakrzepowe	39,8%	40,7%

Dostępność wyników

Pod kątem dostępności wyników, najbardziej znaczącą kwestią ograniczającą możliwość porównania pośredniego, był brak raportowania wszystkich punktów końcowych z podziałem na podgrupy wydzielone ze względu na klasę NYHA. W badaniu ATTR-ACT analiza w podgrupach (NYHA I-II oraz NYHA III) obejmowała wyłącznie wyniki dotyczące śmiertelności i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę opisane powyżej różnice w zakresie charakterystyki populacji i projektach badań, odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera. [REDACTED]

[REDACTED]

5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), różnicy średnich i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

Do wykonania analiz użyto arkusza MS Excel 2016.

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla wutrisyranu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (HELIOS-B) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo na tle optymalnej terapii podstawowej.

W badaniu HELIOS-B pacjenci zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej wutrisyran (25 mg) bądź grupy otrzymującej placebo. Zarówno wutrisyran jak i placebo były podawane podskórnie co 12 tygodni przez okres do 36 miesięcy. Randomizacja była stratyfikowana według:

- stosowania tafamidisu na początku badania (tak lub nie),
- typu ATTR (dziedziczna lub typu dzikiego) oraz
- klasy NYHA i wieku na początku badania (klasa NYHA I lub II i wiek <75 lat lub wszystkie pozostałe).

Wszystkie punkty końcowe oceniano osobno w całej populacji badanej oraz w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem (u pacjentów, którzy nie otrzymywali tafamidisu na początku badania). Należy zaznaczyć, że ze względu na wnioskowane wskazanie, najistotniejsze dla niniejszej analizy są wyniki uzyskane w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem. W związku z faktem, że projekt badania pozwalał na ocenę skuteczności wutrisyranu również w populacji szerszej niż wnioskowana, zdecydowano się dodatkowo przytoczyć wyniki dla całej populacji objętej badaniem HELIOS-B.

W badaniu HELIOS-B przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowego:
 - złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca) występujące w okresie podwójnego zaślepienia (do 36 miesięcy).
- Drugorzędowych:
 - zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy,
 - zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6-MWT) po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej,
 - zmiany jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej,
 - zmiany klasy NYHA po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej,
- Eksploracyjnych:
 - czasu do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (zdefiniowanego jako hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca) lub zgonu
 - zmiany poziomu NT-proBNP po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej

- zmiany poziomu troponiny I po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej
- zmiany odkształcenia podłużnego po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej
- zmiany wyniku kwestionariusza EuroQoL-5D-5L po 30 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej

Wyniki dla wymienionych powyżej punktów końcowych badania HELIOS-B przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Autorzy badania HELIOS-B przeprowadzili dodatkowo analizę podgrup dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego oraz jednego z drugorzędowych punktów końcowych – zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy. Czynniki uwzględnione podczas podziału pacjentów na podgrupy obejmowały:

- wiek pacjentów (grupa wiekowa <75 lat bądź ≥75 lat),
- stosowanie tafamidisu na początku badania (tak lub nie),
- typ choroby (ATTR dziedziczna lub typu dzikiego),
- klasa czynnościowa NYHA (I i II klasa NYHA bądź III klasa NYHA),
- wyjściowy poziom NT-proBNP (≤ 2000 pg/ml lub >2000 pg/ml).

Analizy podgrup przeprowadzono zarówno w całej populacji badanej, jak i w populacji otrzymującej monoterapię.

Ze względu na wnioskowane wskazanie, najistotniejsze dla niniejszej analizy jest rozdzielenie wyników dotyczących zastosowania monoterapii wutrisyranem w populacji pacjentów w klasach I i II oraz pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA. Ponieważ obecnie w ramach programu lekowego B.162 refundowana jest wyłącznie terapia pacjentów w klasach NYHA I i II, właściwym komparatorem dla wutrisyranu w przypadku pacjentów w klasie III jest placebo. Wyniki analizy podgrupy pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA w badaniu HELIOS-B pozwalają zatem na bezpośrednie porównanie skuteczności wutrisyranu i komparatora. Należy jednak zaznaczyć, że badanie HELIOS-B nie obejmowało pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA ze stadium 3 ATTR według NAC (*National Amyloidosis Centre*). Stadium 3 ATTR zdefiniowano jako poziom NT-proBNP przekraczający 3000 pg/ml i szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) niższy niż 45 ml/min na 1,73 m² powierzchni ciała.

6.1 Porównanie bezpośrednie

W celu przeprowadzenia bezpośredniego porównania terapii wutrisyranem i placebo w grupie pacjentów z klasą czynnościową NYHA III, wykorzystano wyniki badania HELIOS-B zaprezentowane w publikacji Maurer 2025.

6.1.1 Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy

W badaniu HELIOS-B przyjęto złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca) występujące w okresie podwójnego zaślepienia (do 36 miesięcy). W analizach obejmujących

zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

Wyniki 36-miesięcznej analizy wykazały, że leczenie wutrisyranem pacjentów w klasie NYHA III wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z placebo, zarówno w populacji otrzymującej wutrisyran w monoterapii, jak i w całej populacji badanej. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) w populacji otrzymującej monoterapię wyniósł 0,31 [95% CI = (0,09; 1,02)], natomiast w całej populacji HR był równy 0,68 [95% CI = (0,33; 1,41)]. Wyniki dotyczące korzyści ze stosowania wutrisyranu nie były jednak istotne statystycznie.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki w formie współczynnika ryzyka (HR) dla populacji pacjentów w klasie NYHA III otrzymujących monoterapię wutrisyranem (Tab. 38) oraz dla podgrupy pacjentów w klasie NYHA III wyodrębnionej z całkowitej populacji chorych w badaniu HELIOS-B (Tab. 39).

Tab. 38. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	NYHA III	36 miesięcy	HR (95% CI)	0,31 (0,09 - 1,02)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; RRR – względny współczynnik częstości.

Tab. 39. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	NYHA III	36 miesięcy	HR (95% CI)	0,68 (0,33 - 1,41)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; RRR – względny współczynnik częstości.

Tab. 40. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem* – klasa NYHA III.

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	NYHA III	36 miesięcy	4/9 (44,4%)	14/18 (77,8%)	0,23 (0,04; 1,28), 0,0929	—	—
Zgon z dowolnej przyczyny									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	1/9 (11,1%)	5/18 (27,8%)	0,33 (0,03; 3,31), 0,3425	—	—
Nawracające zdarzenia sercowo naczyniowe									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	9/9 (100,0%)	34/18 (188,9%)	—	—	—

* W analizach obejmujących zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 41. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B* – klasa NYHA III.

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	NYHA III	36 miesięcy	15/27 (55,6%)	23/35 (65,7%)	0,65 (0,23; 1,83), 0,4165	—	—
Zgon z dowolnej przyczyny									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	5/27 (18,5%)	9/35 (25,7%)	0,66 (0,19; 2,25), 0,5032	—	—

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Nawracające zdarzenia sercowo naczyniowe									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	28/27 (103,7%)	51/35 (145,7%)	—	—	—

* W analizach obejmujących zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

CI — przedział ufności; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

6.1.2 Zgon z dowolnej przyczyny

W badaniu HELIOS-B zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy uwzględniono jako oddzielny drugorzędowy punkt końcowy. Ten punkt czasowy wybrano, aby umożliwić uwzględnienie w analizie większej liczby zdarzeń i poprawę precyzji oszacowania wpływu leczenia na śmiertelność. Wcześniejsze badania z udziałem pacjentów z ATTR-CM sugerowały opóźniony wpływ leczenia na śmiertelność. Z tego względu nie oczekiwano korzyści w zakresie śmiertelności w ciągu pierwszych 6 miesięcy u pacjentów, którzy otrzymywali placebo w trakcie podwójnie zaślepienego okresu badania i którzy w otwartym okresie przedłużonym rozpoczęli terapię wutrisyranem.

Analiza wyników badania HELIOS-B wykazała, że w klasie czynnościowej NYHA III leczenie wutrisyranem skutkowało niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w porównaniu z placebo. Współczynnik ryzyka HR w populacji monoterapii wyniósł 0,19 [95% CI = (0,02; 1,63)], z kolei w populacji ogólnej HR był równy 0,58 [95% CI = (0,20; 1,69)]. Dla obu populacji wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 42. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	NYHA III	42 miesiące	HR (95% CI)	0,19 (0,02; 1,63)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p.

Tab. 43. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	NYHA III	42 miesiące	HR (95% CI)	0,58 (0,20; 1,69)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p.

W populacji monoterapii, w grupie chorych w klasie czynnościowej NYHA III, w ciągu 42 miesięcy obserwacji, 1 pacjent (11,1%) w grupie wutrisyranu i 7 pacjentów (38,9%) w grupie placebo doświadczyło zgonu z dowolnej przyczyny. W populacji ogólnej było to odpowiednio 5 pacjentów (18,5%) i 11 pacjentów (31,4%).

Tab. 44. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	NYHA III	42 miesiące	1/9 (11,1%)	7/18 (38,9%)	0,20 (0,02; 1,93), 0,1627	—	—

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 45. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	NYHA III	42 miesiące	5/27 (18,5%)	11/35 (31,4%)	0,50 (0,15; 1,65), 0,2539	—	—

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.1.3 Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu

Test 6-minutowego marszu (6-MWT) jest sprawdzonym i klinicznie istotnym badaniem dostarczającym informacji o wydolności funkcjonalnej pacjentów i skuteczności terapeutycznej leczenia, które są szczególnie cenne w opiece nad pacjentami z chorobami układu oddechowego i serca. Jest szeroko stosowany ze względu na swoją prostotę i powtarzalność oraz zapewnienie spójnego obrazu odpowiedzi układu sercowo-płucnego i mięśniowo-szkieletowego na wysiłek fizyczny [Casano 2025]. Wykorzystanie tego klinicznie istotnego pomiaru jest wskazane również u pacjentów z ATTR-CM, u których wydolność fizyczna jest znacznie ograniczona.

W badaniu HELIOS-B wyniki w zakresie 6-MWT mierzono jako zmianę od wartości początkowej w 30. miesiącu badania. Otrzymane wyniki wykazały, że pacjenci otrzymujący wutrisyran osiągnęli lepsze wyniki w teście 6-minutowego marszu niż pacjenci otrzymujący placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię po 30 miesiącach średnia zmiana obliczana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS) w stosunku do wartości początkowej w zakresie odległości pokonanej w 6-minutowym teście marszu wyniosła -30,7 m w grupie wutrisyranu i -102,9 m w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 72,2 m [95% CI = (2,7; 141,7), $p = 0,0711$]. W całej populacji po 30 miesiącach średnia zmiana dystansu w 6-MWT w stosunku do wartości początkowej wyniosła -35,6 m w grupie wutrisyranu i -64,0 m w grupie placebo, natomiast różnica LS wyniosła 28,4 m [95% CI = (-12,1; 68,9); $p = 0,0222$].

Tab. 46. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT metodą LS, m* (95% CI)	Średnia różnica LS, m (95% CI), p
Zmiana dystansu w teście 6-MWT						
Wutrisyran	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	9	-30,7 (-87,3; 26,0)	72,2 (2,7; 141,7), 0,0711
Placebo	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	18	-102,9 (-152,1; -53,6)	

W teście 6-minutowego marszu dłuższy dystans oznacza lepszą wydolność. Oceny, których brakowało z powodu zgonu, niemożności chodzenia pacjenta w wyniku progresji choroby ATTR, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, zostały przypisane w wyniku przepróbkowania 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; m – metry; N – liczba badanych.

Tab. 47. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT metodą LS, m (95% CI)	Średnia różnica LS, m (95% CI), p
Zmiana dystansu w teście 6-MWT						
Wutrisyran	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	27	-35,6 (-59,7; -11,6)	28,4 (-12,1; 68,9), 0,0222
Placebo	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	35	-64,0 (-97,5; -30,6)	

W teście 6-minutowego marszu dłuższy dystans oznacza lepszą wydolność. Oceny, których brakowało z powodu zgonu, niemożności chodzenia pacjenta w wyniku progresji choroby ATTR, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, zostały przypisane w wyniku przeprowadzenia 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; m – metry; N – liczba badanych.

6.1.4 Zmiana wyniku KCCQ-OS

W badaniu HELIOS-B stan zdrowia w ocenie pacjenta i jakość życia związaną ze zdrowiem, oceniano za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS). Stan zdrowia w kwestionariuszu określany jest przy pomocy punktacji w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Liczne badania dotyczące różnych przyczyn niewydolności serca wykazały, że zmiana o 5 punktów w punktacji KCCQ-OS jest klinicznie istotna [Spertus 2020].

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie HELIOS-B) wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie zmiany wyniku KCCQ-OS niż stosowanie placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w wyniku KCCQ-OS wyniosła -2,6 punktu w grupie wutrisyranu i -20,1 punktu w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 17,5 punktu [95% CI = (-3,0; 37,9), p = 0,1325]. W populacji monoterapii średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo przekraczała 5 punktów.

W całej populacji po 30 miesiącach średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w wyniku KCCQ-OS wyniosła -8,3 punktu w grupie wutrisyranu i -11,9 punktu w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 3,5 punktu [95% CI = (-9,2; 16,3), p = 0,7050].

Tab. 48. Zmiana wyniku KCCQ-OS w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku KCCQ-OS* metodą LS, punkty (95% CI)	Średnia różnica LS, punkty (95% CI), p
Zmiana wyniku KCCQ-OS						

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku KCCQ-OS* metodą LS, punkty (95% CI)	Średnia różnica LS, punkty (95% CI), p
Wutrisyran	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	9	-2,6 (-19,6; 14,4)	17,5 (-3,0; 37,9), 0,1325
Placebo	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	18	-20,1 (-34,2; -6,1)	

Punktacja w Kwestionariuszu Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. W przypadku wyników, których brakowało z powodu zgonu, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, dane uzupełniono poprzez przepróbkowanie 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

Tab. 49. Zmiana wyniku KCCQ-OS w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku KCCQ-OS* metodą LS, punkty (95% CI)	Średnia różnica LS, punkty (95% CI), p
Zmiana wyniku KCCQ-OS						
Wutrisyran	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	27	-8,3 (-17,5; 0,9)	3,5 (-9,2; 16,3), 0,7050
Placebo	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	35	-11,9 (-21,1; -2,6)	

Punktacja w Kwestionariuszu Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. W przypadku wyników, których brakowało z powodu zgonu, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, dane uzupełniono poprzez przepróbkowanie 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

6.1.5 Eksploracyjne punkty końcowe

6.1.5.1 Zmiana poziomu NT-proBNP

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu HELIOS-B wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie zmiany krotności stężenia N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B (NT-proBNP) niż stosowanie placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,85 [95% CI = (0,63; 1,14)] w grupie wutrisyranu i 2,38 [95% CI = (1,60; 3,54)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,36 [95% CI = (0,22; 0,58)].

W całej populacji badanej średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP w stosunku do wartości początkowej wyniosła 1,14 [95% CI = (0,84; 1,55)] w grupie wutrisyranu i 1,61 [95% CI = (1,28; 2,03)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,71 [95% CI = (0,49; 1,02)].

Tab. 50. Zmiana poziomu NT-proBNP w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia NT-proBNP
Zmiana krotności stężenia N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B						
Wutrisyran	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	9	0,85 (0,63; 1,14)	0,36 (0,22; 0,58)
Placebo	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	18	2,38 (1,60; 3,54)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B.

Tab. 51. Zmiana poziomu NT-proBNP w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia NT-proBNP
Zmiana krotności stężenia N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B						
Wutrisyran	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	27	1,14 (0,84; 1,55)	0,71 (0,49; 1,02)
Placebo	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	35	1,61 (1,28; 2,03)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B.

6.1.5.2 Zmiana poziomu troponiny I

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu HELIOS-B wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie zmiany krotności stężenia troponiny I niż stosowanie placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I w stosunku do wartości początkowej wyniosła 1,01 [95% CI = (0,65; 1,55)] w grupie wutrisyranu i 2,19 [95% CI = (1,46; 3,27)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,46 [95% CI = (0,26; 0,82)].

W całej populacji badanej średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,92 [95% CI = (0,75; 1,13)] w grupie wutrisyranu

i 1,30 [95% CI = (1,07; 1,58)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,71 [95% CI = (0,54; 0,94)].

Tab. 52. Zmiana poziomu troponiny I w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia troponiny I
Zmiana krotności stężenia troponiny I						
Wutrisyran	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	9	1,01 (0,65; 1,55)	0,46 (0,26; 0,82)
Placebo	monoterapia	NYHA III	30 miesięcy	18	2,19 (1,46; 3,27)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

Tab. 53. Zmiana poziomu troponiny I w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia troponiny I
Zmiana krotności stężenia troponiny I						
Wutrisyran	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	27	0,92 (0,75; 1,13)	0,71 (0,54; 0,94)
Placebo	cała populacja	NYHA III	30 miesięcy	35	1,30 (1,07; 1,58)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

6.2 Porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badania klinicznego porównującego bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo terapii wutrisyranem i tafamidisem w grupie pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I i II, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dwóch badań randomizowanych – HELIOS-B oraz ATTR-ACT, w których komparatorem dla ukierunkowanego leczenia ATTR-CM, odpowiednio wutrisyranem i tafamidisem, było placebo. Ze względu na ograniczenia związane z niepełnym raportowaniem danych w podgrupach, zaprezentowano wyniki zarówno dla populacji całkowitych, jak i, jeśli było to możliwe, dla podgrupy pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I i II.

6.2.1 Wutrisyran vs placebo

Zaprezentowane poniżej wyniki badania HELIOS-B zaczerpnięto z publikacji Fontana 2025a.

6.2.1.1 Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy

Wyniki 36-miesięcznej analizy wykazały, że leczenie wutrisyranem wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo, zarówno w populacji otrzymującej wutrisyran w monoterapii, jak i w całej populacji badanej. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) w populacji otrzymującej monoterapię wyniósł 0,67 [95% CI = (0,49; 0,93); $p = 0,02$], natomiast w całej populacji HR był równy 0,72; [95% CI = (0,56; 0,93); $p = 0,01$]. Dla każdej z analizowanych populacji wyniki dotyczące korzyści ze stosowania wutrisyranu były istotne statystycznie. W analizach obejmujących zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki w formie współczynnika ryzyka (HR) bądź względnego współczynnika częstości (ang. *relative rate ratio*, RRR), dla populacji otrzymującej monoterapię (Tab. 54) oraz dla całkowitej populacji pacjentów w badaniu HELIOS-B (Tab. 55). Zaprezentowano wyniki zarówno dla złożonego punktu końcowego, jak i jego poszczególnych składowych: zgonu z dowolnej przyczyny oraz nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tab. 54. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	36 miesięcy	HR (95% CI), p	0,67 (0,49; 0,93) $p = 0,02$
Zgon z dowolnej przyczyny						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	36 miesięcy	HR (95% CI), p	0,71 (0,47; 1,06) $p = 0,12$
Nawracające zdarzenia sercowo naczyniowe						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	36 miesięcy	RRR (95% CI), p	0,68 (0,53; 0,86) $p = 0,001$

CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; p — wartość p ; RRR — względny współczynnik częstości.

Tab. 55. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	HR (95% CI), p	0,72 (0,56; 0,93) p = 0,01
Zgon z dowolnej przyczyny						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	HR (95% CI), p	0,69 (0,49; 0,98) p = 0,04
Nawracające zdarzenia sercowo naczyniowe						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	RRR (95% CI), p	0,73 (0,61; 0,88) P = 0,001

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p; RRR – względny współczynnik częstości.

Wyniki dotyczące korzyści ze stosowania wutrisyranu były spójne w przypadku obu składowych pierwszorzędowego punktu końcowego. Spośród pacjentów w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem, 76 (39%) w grupie wutrisyranu i 105 (53%) w grupie placebo doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia objętego pierwszorzędowym punktem końcowym. Z kolei spośród pacjentów w całej populacji badanej, było to odpowiednio 125 (38%) pacjentów w grupie wutrisyranu i 159 (48%) pacjentów w grupie placebo.

Informacje dotyczące liczby pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia objętego pierwszorzędowym punktem końcowym przedstawiono poniżej w Tab. 56 oraz Tab. 57.

Tab. 56. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem*

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	36 miesięcy	76/196 (38,8%)	105/199 (52,8%)	0,57 (0,38; 0,85), p = 0,0054	-13,99 (-23,72; 4,26), p = 0,0048	7,15 (4,22; 23,48) NNH
Zgon z dowolnej przyczyny †									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	36 miesięcy	36/196 (18,4%)	46/199 (23,1%)	0,75 (0,46; 1,22), p = 0,2455	-	-
Nawracające zdarzenia sercowo naczyniowe									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	36 miesięcy	66/196 (33,7%)	87/199 (43,7%)	0,65 (0,43; 0,98), p = 0,0409	-10,05 (-19,60; 0,49), p = 0,0393	9,96 (5,10; 203,53) NNH

* W analizach obejmujących zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

† Trzech pacjentów z grupy otrzymującej wutrisyran i czterech z grupy placebo przeszło przeszczep serca. Żaden pacjent nie miał wszczepionego urządzenia wspomagającego lewą komorę serca.
 CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 57. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B*

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	125/326 (38,3%)	159/328 (48,5%)	0,66 (0,48; 0,90), p = 0,0091	-10,13 (-17,69; 2,57), p = 0,0086	9,87 (5,65; 38,84) NNH
Zgon z dowolnej przyczyny †									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	51/326 (15,6%)	69/328 (21,0%)	0,70 (0,47; 1,04), p = 0,0757	-	-
Nawracające zdarzenia sercowo naczyniowe									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	112/326 (34,4%)	133/328 (40,5%)	0,77 (0,56; 1,05), p = 0,1021	-	-

* W analizach obejmujących zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę serca traktowano jako zgon.

† Trzech pacjentów z grupy otrzymującej wutrisiran i czterech z grupy placebo przeszło przeszczep serca. Żaden pacjent nie miał wszczepionego urządzenia wspomagającego lewą komorę serca.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.2.1.1.1 Analiza podgrup

Dla złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu HELIOS-B została przeprowadzona analiza podgrup uwzględniająca podział pacjentów m.in. ze względu na wiek, typ choroby oraz klasę czynnościową NYHA.

Wyniki 36-miesięcznej analizy podgrupy pacjentów w I bądź II klasie czynnościowej NYHA wykazały, że leczenie wutrisyranem wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo, zarówno w populacji otrzymującej monoterapię, jak i w całej populacji badanej. Współczynnik ryzyka (HR) w populacji otrzymującej monoterapię wyniósł 0,73 [95% CI = (0,53; 1,02)], natomiast w całej populacji HR był równy 0,73 [95% CI = (0,55; 0,96)], przy czym wynik ten osiągnął istotność statystyczną.

Tabelaryczne zestawienie wyników analizy podgrup z uwzględnieniem klas NYHA przedstawiono poniżej.

Tab. 58. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem – klasy NYHA I i II.

Bada- nie	Porówna- nie	Popula- cja	Subpo- pulacja	Horyzont, miesiące	Liczba pa- cjentów	Miara wyniku	Wynik
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia ser- cowo-naczyniowe							
HE- LIOS- B	wutrisyran 25 mg vs placebo	mono- terapia	NYHA I i II	36 miesięcy	368	HR (95% CI)	0,73 (0,53; 1,02)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka.

Tab. 59. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B z podziałem według klas NYHA

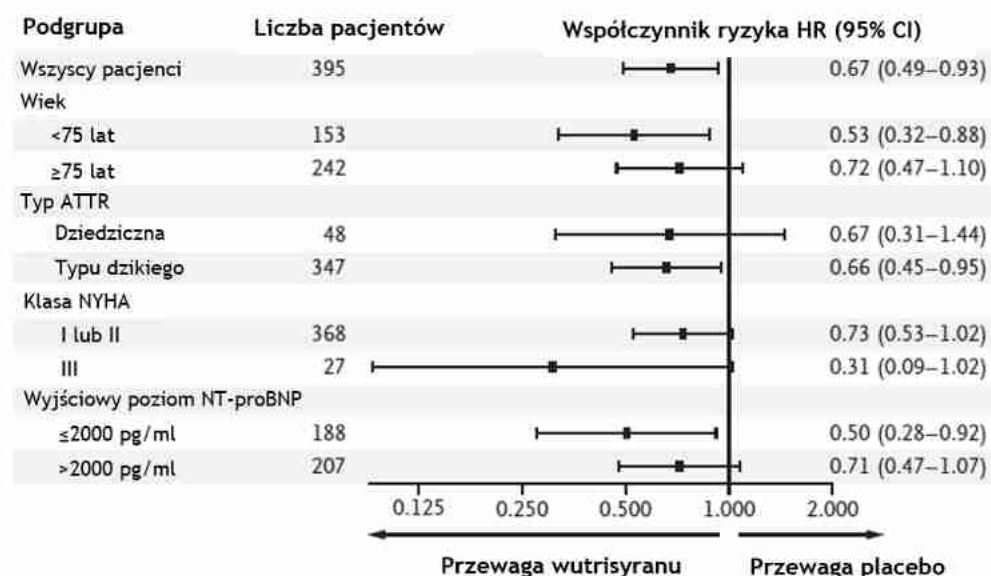
Bada- nie	Porówna- nie	Popula- cja	Subpopu- lacja	Horyzont, miesiące	Liczba pa- cjentów	Miara wyniku	Wynik
Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia ser- cowo-naczyniowe							
HE- LIOS- B	wutrisy- ran 25 mg vs placebo	cała popula- cja	NYHA I i II	36 miesięcy	592	HR (95% CI)	0,73 (0,55; 0,96)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka.

Wyniki w zakresie zgonu z dowolnej przyczyny i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych dla wszystkich analizowanych podgrup przedstawiono poniżej na *Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a*.

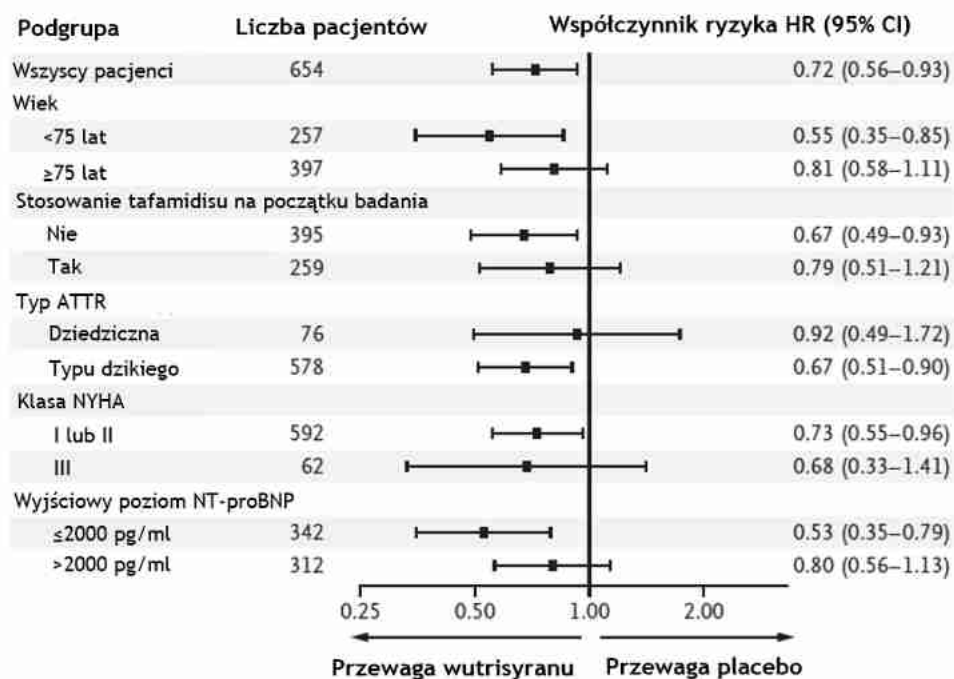
Rys. 30 dla populacji otrzymującej monoterapię oraz na *Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a*.

Rys. 31 dla całej populacji badania HELIOS-B.



Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 30. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w poszczególnych subpopulacjach pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem.



Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 31. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w poszczególnych subpopulacjach pacjentów w badaniu HELIOS-B.

6.2.1.2 Zgon z dowolnej przyczyny

Analiza wyników badania HELIOS-B wykazała, że leczenie wutrisyranem skutkowało niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w porównaniu z placebo. Współczynnik ryzyka HR w populacji monoterapii wyniósł 0,66 [95% CI = (0,44; 0,97); $p = 0,045$], z kolei w populacji ogólnej HR był równy 0,65 [95% CI = (0,46; 0,90); $p = 0,01$]. Dla obu populacji wyniki osiągnęły istotność statystyczną.

Tab. 60. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	–	42 miesiące	HR (95% CI), p	0,66 (0,44; 0,97), $p = 0,045$

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p .

Tab. 61. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	–	42 miesiące	HR (95% CI), p	0,65 (0,46; 0,90), P = 0,01

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p.

Wśród pacjentów z populacji otrzymującej monoterapię, w ciągu 42 miesięcy obserwacji, 43 pacjentów (22%) w grupie wutrisyranu i 58 pacjentów (29%) w grupie placebo doświadczyło zgonu z dowolnej przyczyny. W populacji ogólnej było to odpowiednio 60 pacjentów (18%) i 85 pacjentów (26%).

Tab. 62. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

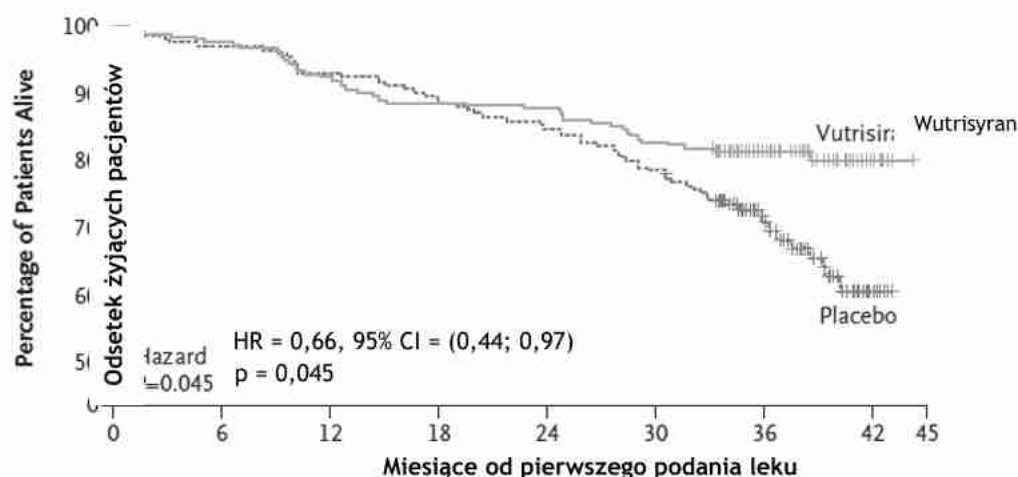
Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	42 miesiące	43/196 (21,9%)	58/199 (29,1%)	0,68 (0,43; 1,08), p = 0,1016	-	-

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 63. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B

Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy									
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	42 miesiące	60/326 (18,4%)	85/328 (25,9%)	0,64 (0,44; 0,94), p = 0,0213	-7,51 (-13,85; 1,17), p = 0,0202	13,32 NNH (7,22; 85,42) NNH

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

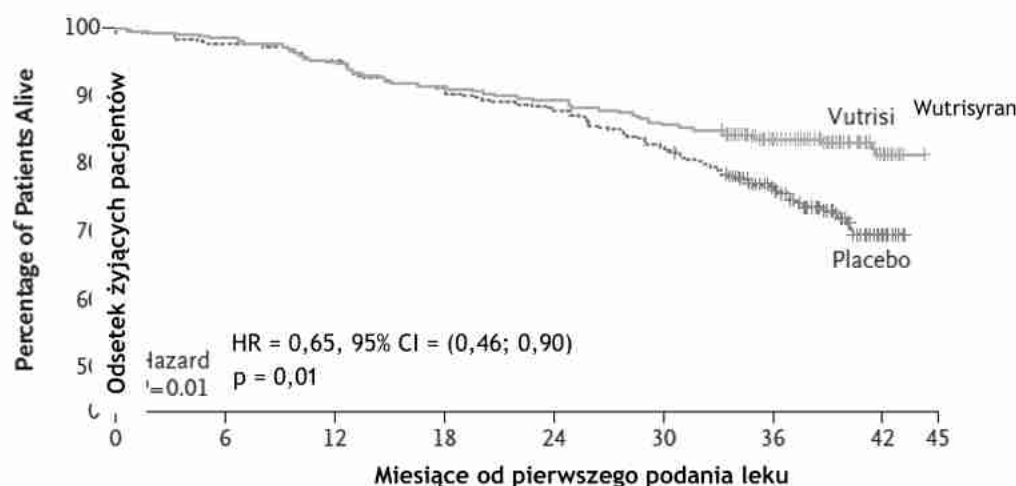


No. at Liczba pacjentów narażonych (łączna liczba zdarzeń)

Vutrisi	Wutrisyran	191 (5)	179 (17)	171 (25)	169 (27)	158 (38)	86 (41)	17 (43)	0 (43)
Placeb	Placebo	194 (5)	188 (11)	180 (19)	172 (27)	160 (39)	79 (51)	16 (58)	0 (58)

Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 32. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem.



No. at Liczba pacjentów narażonych (łączna liczba zdarzeń)

Vutrisi	Wutrisyran	321 (5)	308 (18)	296 (30)	289 (37)	277 (49)	198 (56)	33 (60)	0 (60)
Placeb	Placebo	321 (7)	314 (14)	299 (29)	290 (38)	271 (57)	180 (74)	24 (85)	0 (85)

Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 33. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B.

6.2.1.2.1 Analiza podgrup

Podobnie jak w przypadku złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, dla stanowiącego drugorzędowy punkt końcowy zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy również przeprowadzono analizę podgrup.

Wyniki 42-miesięcznej analizy podgrupy pacjentów w I bądź II klasie czynnościowej NYHA wykazały, że leczenie wutrisyranem wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo, zarówno w populacji otrzymującej monoterapię, jak i w całej populacji badanej. HR w populacji otrzymującej monoterapię wyniósł 0,70 [95% CI = (0,47; 1,06)], natomiast w całej populacji HR był równy 0,66 [95% CI = (0,47; 0,94)], przy czym wynik ten osiągnął istotność statystyczną.

Tabelaryczne zestawienie wyników analizy podgrup z uwzględnieniem klas NYHA przedstawiono poniżej.

Tab. 64. Zgon z dowolnej przyczyny w populacji pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem – klasy NYHA I i II.

Bada- nie	Porówna- nie	Popula- cja	Subpo- pulacja	Horyzont, miesiące	Liczba pa- cjentów	Miara wy- niku	Wynik
Zgon z dowolnej przyczyny							
HE- LIOS- B	wutrisyran 25 mg vs placebo	mono- terapia	NYHA I i II	42 miesiące	368	HR (95% CI)	0,70 (0,47; 1,06)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka.

Tab. 65. Zgon z dowolnej przyczyny w populacji wszystkich pacjentów w badaniu HELIOS-B – klasy NYHA I i II.

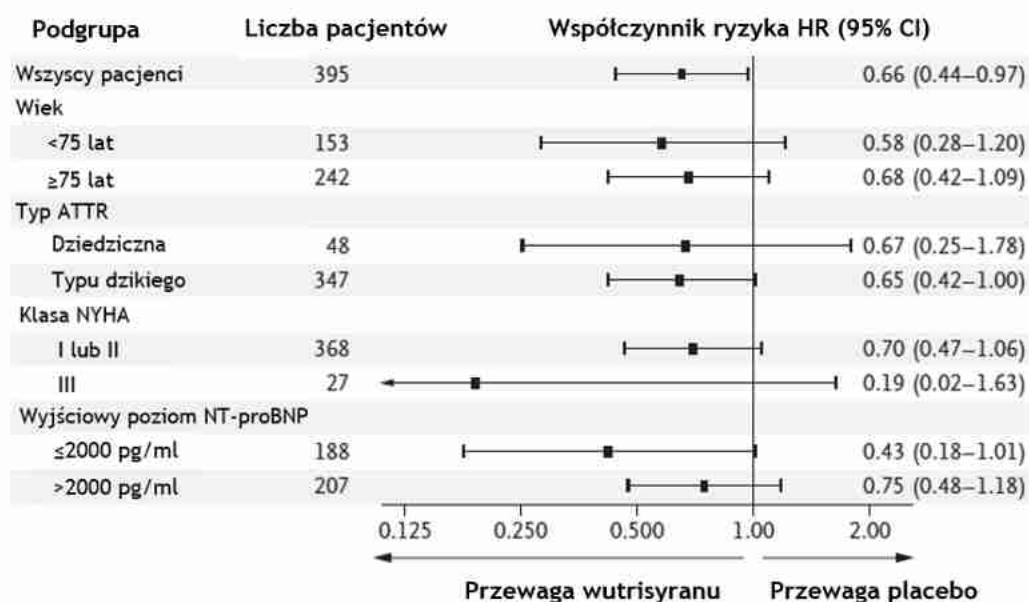
Bada- nie	Porównanie	Popu- lacja	Subpo- pulacja	Horyzont, miesiące	Liczba pa- cjentów	Miara wy- niku	Wynik
Zgon z dowolnej przyczyny							
HE- LIOS- B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała popu- lacja	NYHA I i II	42 miesiące	592	HR (95% CI)	0,66 (0,47; 0,94)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka.

Wyniki w zakresie zgonu z dowolnej przyczyny i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych dla wszystkich analizowanych podgrup przedstawiono poniżej na *Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a*.

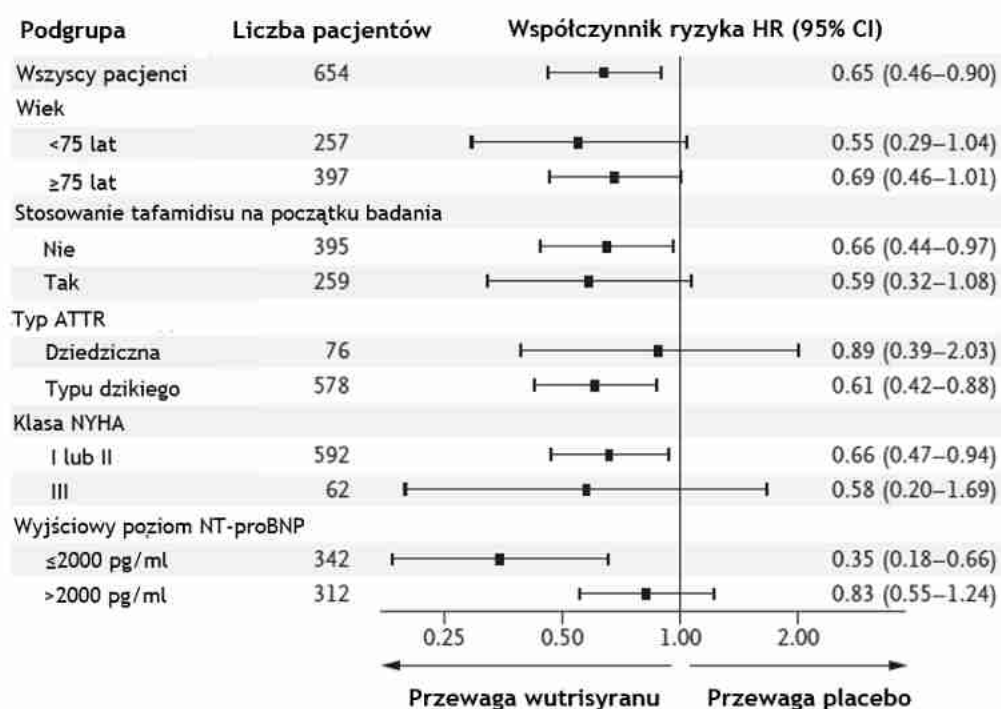
Rys. 34 dla populacji otrzymującej monoterapię oraz na *Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a*.

Rys. 35 dla całej populacji badania HELIOS-B.



Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 34. Zgon z dowolnej przyczyny w poszczególnych subpopulacjach pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem.



Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 35. Zgon z dowolnej przyczyny w poszczególnych subpopulacjach pacjentów w badaniu HELIOS-B.

6.2.1.3 Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu

W badaniu HELIOS-B wyniki w zakresie 6-MWT mierzono jako zmianę od wartości początkowej w 30. miesiącu badania. Otrzymane wyniki wykazały, że pacjenci otrzymujący wutrisyran osiągnęli statystycznie istotnie lepsze wyniki w teście 6-minutowego marszu niż pacjenci otrzymujący placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię po 30 miesiącach średnia zmiana obliczana metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS) w stosunku do wartości początkowej w zakresie odległości pokonanej w 6-minutowym teście marszu wyniosła –59,7 m w grupie wutrisyranu i –91,8 m w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 32,1 m [95% CI = (14,0; 50,2), $p < 0,001$]. W całej populacji po 30 miesiącach średnia zmiana dystansu w 6-MWT w stosunku do wartości początkowej wyniosła –45,4 m w grupie wutrisyranu i –71,9 m w grupie placebo, natomiast różnica LS wyniosła 26,5 m [95% CI = (13,4; 39,6); $p < 0,001$].

Tab. 66. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT metodą LS, m* (95% CI)	Średnia różnica LS, m (95% CI), p
Zmiana dystansu w teście 6-MWT						
Wutrisyran	monoterapia	–	30 miesięcy	196	–59,7 (–72,7; –46,7)	32,1 (14,0; 50,2),

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT metodą LS, m* (95% CI)	Średnia różnica LS, m (95% CI), p
Placebo	monoterapia	—	30 miesięcy	199	-91,8 (-104,4; -79,2)	p < 0,001

W teście 6-minutowego marszu dłuższy dystans oznacza lepszą wydolność. Oceny, których brakowało z powodu zgonu, niemożności chodzenia pacjenta w wyniku progresji choroby ATTR, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, zostały przypisane w wyniku przepróbkowania 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; m – metry; N – liczba badanych.

Tab. 67. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w całej populacji badania HELIOS-B

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT metodą LS, m (95% CI)	Średnia różnica LS, m (95% CI), p
Zmiana dystansu w teście 6-MWT						
Wutrisyran	cała populacja	—	30 miesięcy	326	-45,4 (-54,5; -36,3)	26,5 (13,4; 39,6) p < 0,001
Placebo	cała populacja	—	30 miesięcy	328	-71,9 (-81,3; -62,4)	

W teście 6-minutowego marszu dłuższy dystans oznacza lepszą wydolność. Oceny, których brakowało z powodu zgonu, niemożności chodzenia pacjenta w wyniku progresji choroby ATTR, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, zostały przypisane w wyniku przepróbkowania 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; m – metry; N – liczba badanych.

6.2.1.4 Zmiana wyniku KCCQ-OS

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie HELIOS-B) wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z istotnie statystycznie lepszymi wynikami w zakresie zmiany wyniku KCCQ-OS niż stosowanie placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w wyniku KCCQ-OS wyniosła -10,8 punktu w grupie wutrisyranu i -19,5 punktu w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 8,7 punktu [95% CI = (4,0; 13,4), p < 0,001].

W całej populacji po 30 miesiącach średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w wyniku KCCQ-OS wyniosła -9,7 punktu w grupie wutrisyranu i -15,5 punktu w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 5,8 punktu [95% CI = (2,4; 9,2), p < 0,001].

Tab. 68. Zmiana wyniku KCCQ-OS w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku KCCQ-OS* metodą LS, punkty (95% CI)	Średnia różnica LS, punkty (95% CI), p
Zmiana wyniku KCCQ-OS						
Wutrisyran	monoterapia	—	30 miesięcy	196	-10,8 (-14,1; -7,5)	8,7 (4,0; 13,4), p < 0,001
Placebo	monoterapia	—	30 miesięcy	199	-19,5 (-22,9; -16,1)	

Punktacja w Kwestionariuszu Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. W przypadku wyników, których brakowało z powodu zgonu, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, dane uzupełniono poprzez przepróbkowanie 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

Tab. 69. Zmiana wyniku KCCQ-OS w całej populacji badania HELIOS-B

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku KCCQ-OS* metodą LS, punkty (95% CI)	Średnia różnica LS, punkty (95% CI), p
Zmiana wyniku KCCQ-OS						
Wutrisyran	cała populacja	—	30 miesięcy	326	-9,7 (-12,0; -7,4)	5,8 (2,4; 9,2), p < 0,001
Placebo	cała populacja	—	30 miesięcy	328	-15,5 (-18,0; -13,0)	

Punktacja w Kwestionariuszu Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. W przypadku wyników, których brakowało z powodu zgonu, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę, dane uzupełniono poprzez przepróbkowanie 10% najmniej korzystnych zaobserwowanych zmian.

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

6.2.1.5 Poprawa bądź utrzymanie klasy czynnościowej NYHA

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie HELIOS-B) wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z istotnie statystycznie lepszymi wynikami w zakresie poprawy bądź utrzymania wyjściowej klasy czynnościowej NYHA niż stosowanie placebo. Po 30 miesiącach w populacji otrzymującej monoterapię u 66% pacjentów w grupie otrzymującej wutrisyran i u 56% pacjentów w grupie placebo nastąpiła poprawa lub brak zmiany w klasie NYHA. Średnia różnica LS wyniosła 12,5 punktu procentowego [95% CI = (2,7; 22,2), p = 0,01]. W całej populacji badanej poprawę lub brak zmiany w klasie NYHA odnotowano u 68% pacjentów w grupie

otrzymującej wutrisyran i u 61% w grupie placebo, a średnia różnica LS wynosiła 8,7 punktu procentowego [95% CI = (1,3; 16,1), p = 0,02].

Tab. 70. Poprawa bądź utrzymanie wyjściowej klasy czynnościowej NYHA w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Odsetek pacjentów z poprawą bądź utrzymaniem klasy NYHA, %	Różnica, punkty procentowe (95% CI), p
Poprawa bądź utrzymanie wyjściowej klasy czynnościowej NYHA						
Wutrisyran	monoterapia	—	30 miesięcy	196	66%	12,5 (2,7; 22,2), p = 0,01
Placebo	monoterapia	—	30 miesięcy	199	56%	

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*).

Tab. 71. Poprawa bądź utrzymanie wyjściowej klasy czynnościowej NYHA w całej populacji badania HELIOS-B

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Odsetek pacjentów z poprawą bądź utrzymaniem klasy NYHA, %	Różnica, punkty procentowe (95% CI), p
Poprawa bądź utrzymanie wyjściowej klasy czynnościowej NYHA						
Wutrisyran	cała populacja	—	30 miesięcy	326	68%	8,7 (1,3; 16,1), p = 0,02
Placebo	cała populacja	—	30 miesięcy	328	61%	

CI – przedział ufności; N – liczba badanych.

6.2.1.6 Eksploracyjne punkty końcowe

6.2.1.6.1 Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu

W badaniu HELIOS-B czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia objętego złożonym pierwszorzędowym punktem końcowym (zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu z dowolnej przyczyny) uwzględniono jako eksploracyjny punkt końcowy.

Wyniki 36-miesięcznej analizy w badaniu HELIOS-B wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z istotnie statystycznie lepszymi wynikami w zakresie czasu do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu niż stosowanie placebo. Współczynnik ryzyka HR w populacji monoterapii wyniósł 0,64 [95% CI = (0,48; 0,87); p = 0,004], z kolei w populacji ogólnej HR był równy 0,72 [95% CI = (0,57; 0,91); p = 0,006].

Tab. 72. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

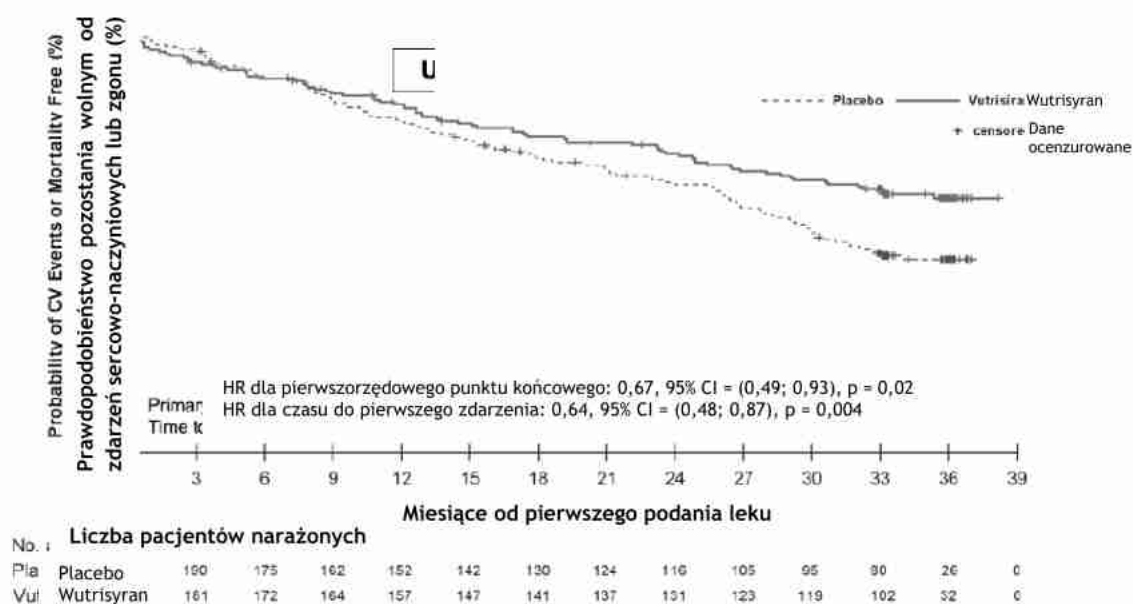
Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	monoterapia	—	36 miesięcy	HR (95% CI), p	0,64 (0,48; 0,87), p = 0,004

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p.

Tab. 73. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w całej populacji badania HELIOS-B

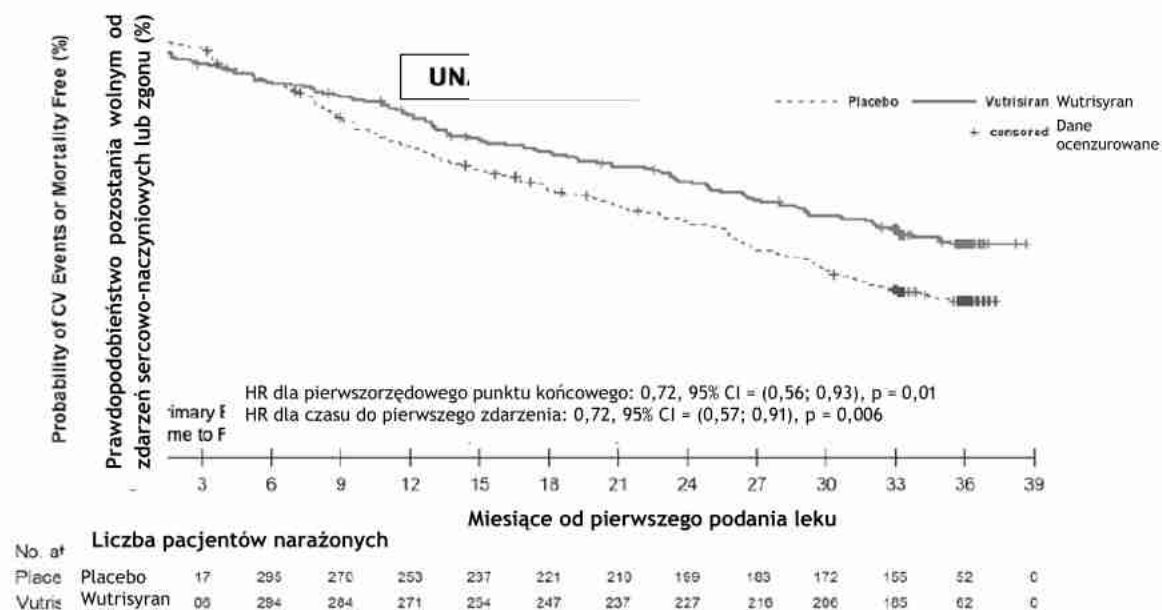
Badanie	Porównanie	Populacja	Subpopulacja	Horyzont, miesiące	Miara wyniku	Wynik
Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu						
HELIOS-B	wutrisyran 25 mg vs placebo	cała populacja	—	36 miesięcy	HR (95% CI), p	0,72 (0,57; 0,91), p = 0,006

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p.



Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 36. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem.



Opracowanie własne na podstawie Fontana 2025a.

Rys. 37. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w całej populacji badania HELIOS-B.

6.2.1.6.2 Zmiana poziomu NT-proBNP

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu HELIOS-B wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie zmiany krotności stężenia N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B (NT-proBNP) niż stosowanie placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP w stosunku do wartości początkowej wyniosła 1,30 [95% CI = (1,17; 1,45)] w grupie wutrisyranu i 2,28 [95% CI = (2,04; 2,55)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,57 [95% CI = (0,49; 0,66)].

W całej populacji badanej średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP w stosunku do wartości początkowej wyniosła 1,19 [95% CI = (1,11; 1,28)] w grupie wutrisyranu i 1,75 [95% CI = (1,62; 1,89)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,68 [95% CI = (0,61; 0,76)].

Tab. 74. Zmiana poziomu NT-proBNP w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia NT-proBNP
Zmiana krotności stężenia N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B						
Wutrisyran	monoterapia	—	30 miesięcy	196	1,30 (1,17; 1,45)	0,57 (0,49; 0,66)

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia NT-proBNP
Placebo	monoterapia	—	30 miesięcy	199	2,28 (2,04; 2,55)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B.

Tab. 75. Zmiana poziomu NT-proBNP w całej populacji badania HELIOS-B

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia NT-proBNP	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia NT-proBNP
Zmiana krotności stężenia N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B						
Wutrisyran	cała populacja	—	30 miesięcy	326	1,19 (1,11; 1,28)	0,68 (0,61; 0,76)
Placebo	cała populacja	—	30 miesięcy	328	1,75 (1,62; 1,89)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B.

6.2.1.6.3 Zmiana poziomu troponiny I

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu HELIOS-B wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie zmiany krotności stężenia troponiny I niż stosowanie placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I w stosunku do wartości początkowej wyniosła 1,01 [95% CI = (0,92; 1,12)] w grupie wutrisyranu i 1,85 [95% CI = (1,68; 2,03)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,55 [95% CI = (0,48; 0,63)].

W całej populacji badanej średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,94 [95% CI = (0,88; 1,00)] w grupie wutrisyranu i 1,37 [95% CI = (1,28; 1,47)] w grupie placebo. Średnia geometryczna różnica między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,68 [95% CI = (0,62; 0,75)].

Tab. 76. Zmiana poziomu troponiny I w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia troponiny I
Zmiana krotności stężenia troponiny I						
Wutrisyran	monoterapia	—	30 miesięcy	196	1,01 (0,92; 1,12)	0,55 (0,48; 0,63)

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia troponiny I
Placebo	monoterapia	—	30 miesięcy	199	1,85 (1,68; 2,03)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

Tab. 77. Zmiana poziomu troponiny I w całej populacji badania HELIOS-B

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia geometryczna zmiana krotności stężenia troponiny I	Średnia geometryczna różnica krotności stężenia troponiny I
Zmiana krotności stężenia troponiny I						
Wutrisyran	cała populacja	—	30 miesięcy	326	0,94 (0,88; 1,00)	0,68 (0,62; 0,75)
Placebo	cała populacja	—	30 miesięcy	328	1,37 (1,28; 1,47)	

CI – przedział ufności; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; N – liczba badanych.

6.2.1.6.4 Maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie HELIOS-B) wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie maksymalnej zmiany odkształcenia podłużnego niż stosowanie placebo. Maksymalne odkształcenie podłużne oceniano za pomocą echokardiografii i analizowano w sposób zaślepiiony w centralnym laboratorium obrazowania serca. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej wyniosła 1,07% w grupie wutrisyranu i 2,37% w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła -1,30 punktu procentowego [95% CI = (-2,01; -0,59)].

W całej populacji po 30 miesiącach średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,95% w grupie wutrisyranu i 2,18% punktu w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła -1,23 punktu procentowego (-1,73; -0,73).

Tab. 78. Maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego metodą LS, % (SEM)	Różnica, punkty procentowe (95% CI)
Maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego						
Wutrisyran	monoterapia	—	30 miesięcy	196	1,07 (0,26)	-1,30 (-2,01; -0,59)

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego metodą LS, % (SEM)	Różnica, punkty procentowe (95% CI)
Placebo	monoterapia	—	30 miesięcy	199	2,37 (0,26)	

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; SEM – błąd standardowy średniej (ang. *Standard Error of the Mean*).

Tab. 79. Maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego w całej populacji badania HELIOS-B

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego metodą LS, % (SEM)	Różnica, punkty procentowe (95% CI)
Maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego						
Wutrisyran	cała populacja	—	30 miesięcy	326	0,95 (0,17)	-1,23 (-1,73; -0,73)
Placebo	cała populacja	—	30 miesięcy	328	2,18 (0,19)	

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; SEM – błąd standardowy średniej (ang. *Standard Error of the Mean*).

6.2.1.6.5 Zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L

Kwestionariusz EuroQoL-5D-5L pozwala w prosty sposób opisać profil stanu zdrowia respondenta. System opisowy obejmuje pięć wymiarów: mobilność, samoopiekę, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i skrajne problemy. Pacjent proszony jest o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie pola obok najbardziej odpowiedniego stwierdzenia w każdym z pięciu wymiarów. Decyzja ta skutkuje przypisaniem jednocyfrowej liczby wyrażającej wybrany poziom dla danego wymiaru. Cyfry dla każdego z pięciu wymiarów można połączyć w pięciocyfrową liczbę opisującą stan zdrowia pacjenta. [EuroQoL]

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie HELIOS-B) wykazały, że stosowanie wutrisyranu było powiązane lepszymi wynikami w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza EuroQoL-5D-5L niż stosowanie placebo. W populacji pacjentów otrzymujących monoterapię średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w wyniku EuroQoL-5D-5L wyniosła -0,03 w grupie wutrisyranu i -0,08 w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,05 [95% CI = (0,02; 0,08)].

W całej populacji po 30 miesiącach średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w wyniku EuroQoL-5D-5L wyniosła -0,03 w grupie wutrisyranu i -0,06 w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 0,03 [95% CI = (0,01; 0,05)].

Tab. 80. Zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L metodą LS (SEM)	Średnia różnica LS (95% CI)
Zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L						
Wutrisyran	monoterapia	—	30 miesięcy	196	-0,03 (0,011)	0,05 (0,02; 0,08)
Placebo	monoterapia	—	30 miesięcy	199	-0,08 (0,011)	

CI – przedział ufności; N – liczba badanych.

Tab. 81. Zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L w całej populacji badania HELIOS-B

Grupa	Populacja	Subpopulacja	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L metodą LS (SEM)	Średnia różnica LS (95% CI)
Zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L						
Wutrisyran	cała populacja	—	30 miesięcy	326	-0,03 (0,008)	0,03 (0,01; 0,05)
Placebo	cała populacja	—	30 miesięcy	328	-0,06 (0,008)	

CI – przedział ufności; N – liczba badanych.

6.2.1.7 Dodatkowe analizy

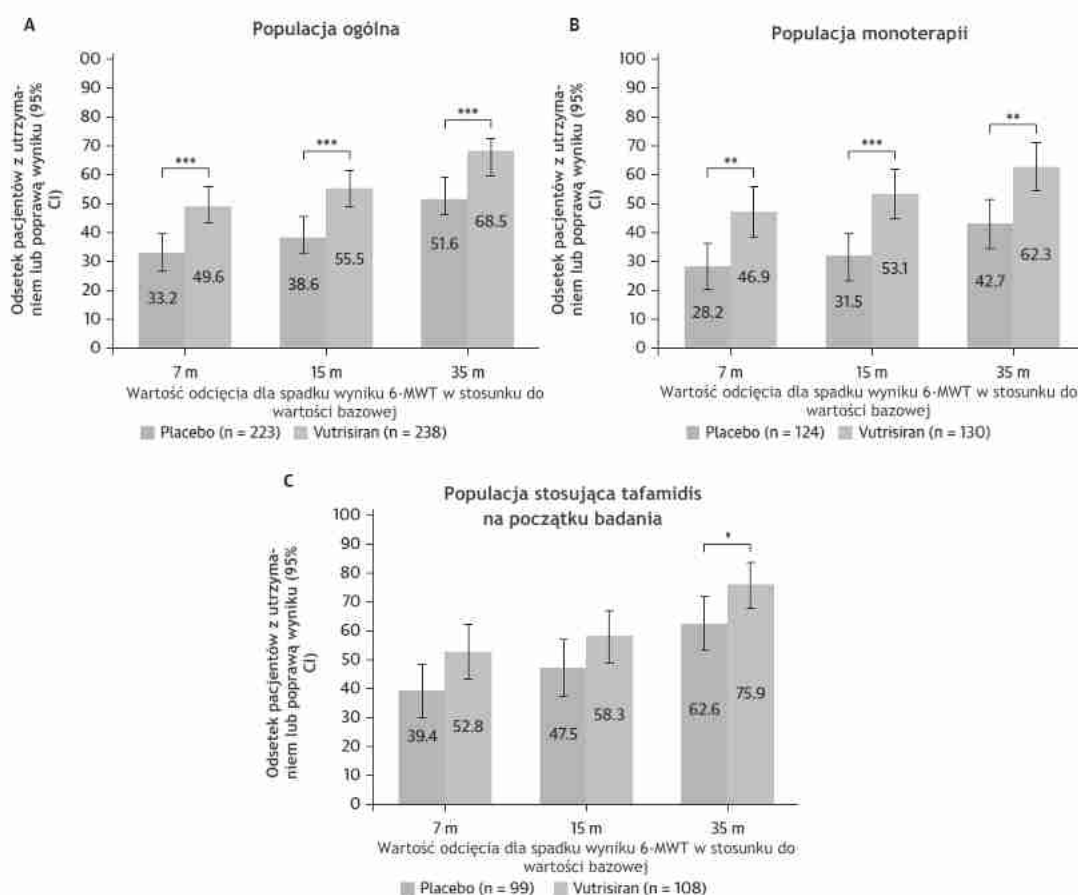
6.2.1.7.1 Sheikh 2025a

W pracy Sheikh 2025a analizie poddano wyniki badania HELIOS-B w zakresie sprawności funkcjonalnej oraz jakości życia. Pod uwagę wzięto drugorzędowe punkty końcowe dotyczące zmiany wyniku KCCQ-OS oraz 6-MWT, uwzględniając przy tym analizę w podgrupach wydzielonych na podstawie wieku, stosowania tafamidisu w momencie przystąpienia do badania, typu ATTR, klasy czynnościowej NYHA oraz początkowego poziomu NT-proBNP.

6-MWT

W populacji ogólnej średni wyjściowy dystans w teście 6-MWT wynosił $372,0 \pm 103,7$ m oraz $377,1 \pm 96,3$ m, odpowiednio w grupach wutrisyranu i placebo. W populacji monoterapii wartości te wyniosły odpowiednio $362,7 \pm 102,7$ m oraz $372,8 \pm 98,1$ m.

W 30 miesiącu obserwacji, w populacji ogólnej, wyższy odsetek pacjentów przyjmujących wutrisyran utrzymał lub poprawił dystans przebyty w 6-MWT (tj. nie nastąpił spadek przekraczający zadany próg) w porównaniu z grupą placebo. Wyniki były spójne w przypadku wszystkich przyjętych progów ($p < 0,001$). Analogiczny efekt zaobserwowano dla wszystkich progów w populacji monoterapii (por. Rys. 38).



Odsetek pacjentów leczonych wutrisyranem lub placebo, u których nie wystąpił spadek o >7, >15 lub >35 m względem wartości wyjściowej 6-MWT, w 30. miesiącu badania HELIOS-B. (A) Cała populacja badania. (B) Populacja otrzymująca monoterapię. (C) Podgrupa stosująca tafamidis w momencie przystąpienia do badania. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Opracowanie własne na podstawie Sheikh 2025.

Rys. 38. Utrzymanie lub poprawa wyniku 6-MWT w badaniu HELIOS-B [Sheikh 2025].

W przypadku analizy obejmującej wyłącznie poprawę, wyniki również były korzystniejsze w grupie stosującej wutrisyran (por. Tab. 82).

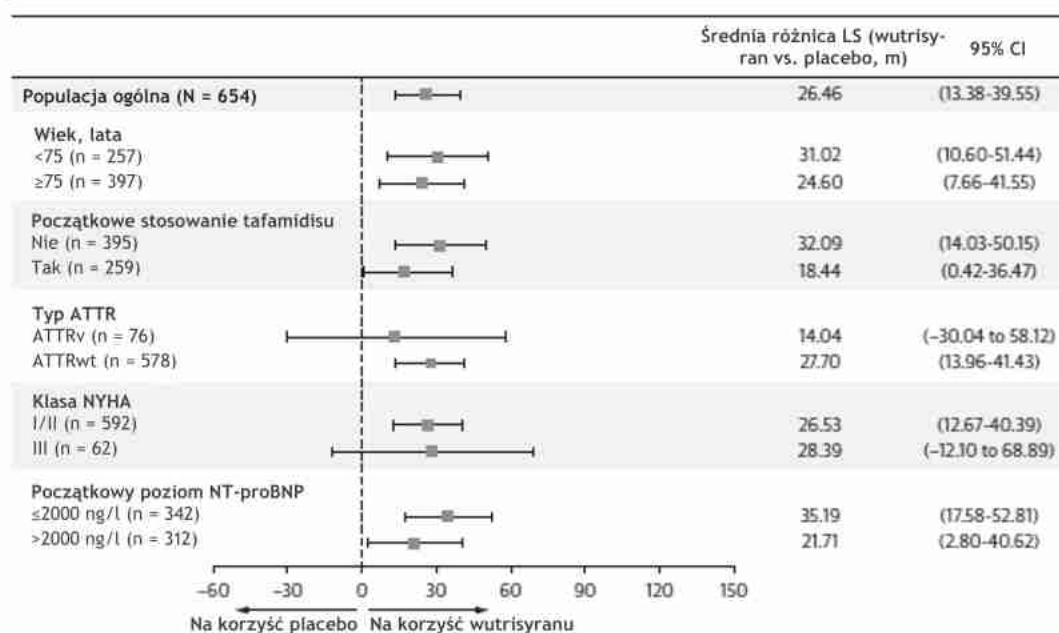
Tab. 82. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę wyników 6-MWT [Sheikh 2025a].

Próg	Populacja ogólna		Populacja monoterapii	
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo
7 m	34,5%	23,3%	34,6%	18,5%
15 m	27,3%	19,3%	26,9%	12,9%
35 m	15,5%	13,0%	18,5%	5,6%

Wyższa skuteczność wutrisyranu w porównaniu z placebo została zaobserwowana we wszystkich wcześniej określonych podgrupach, zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji monoterapii (por. Rys. 39).

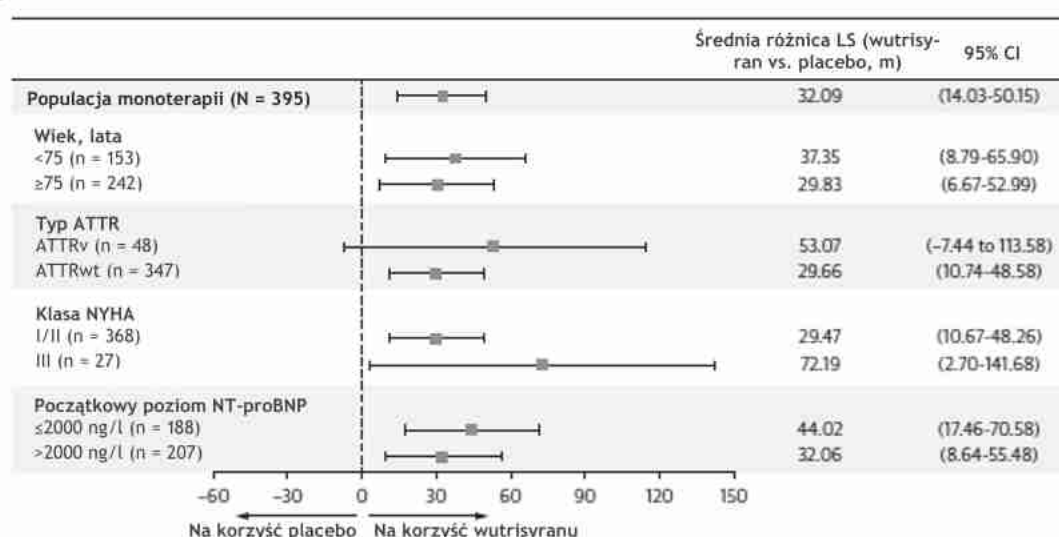
A

Populacja ogólna



B

Populacja monoterapii

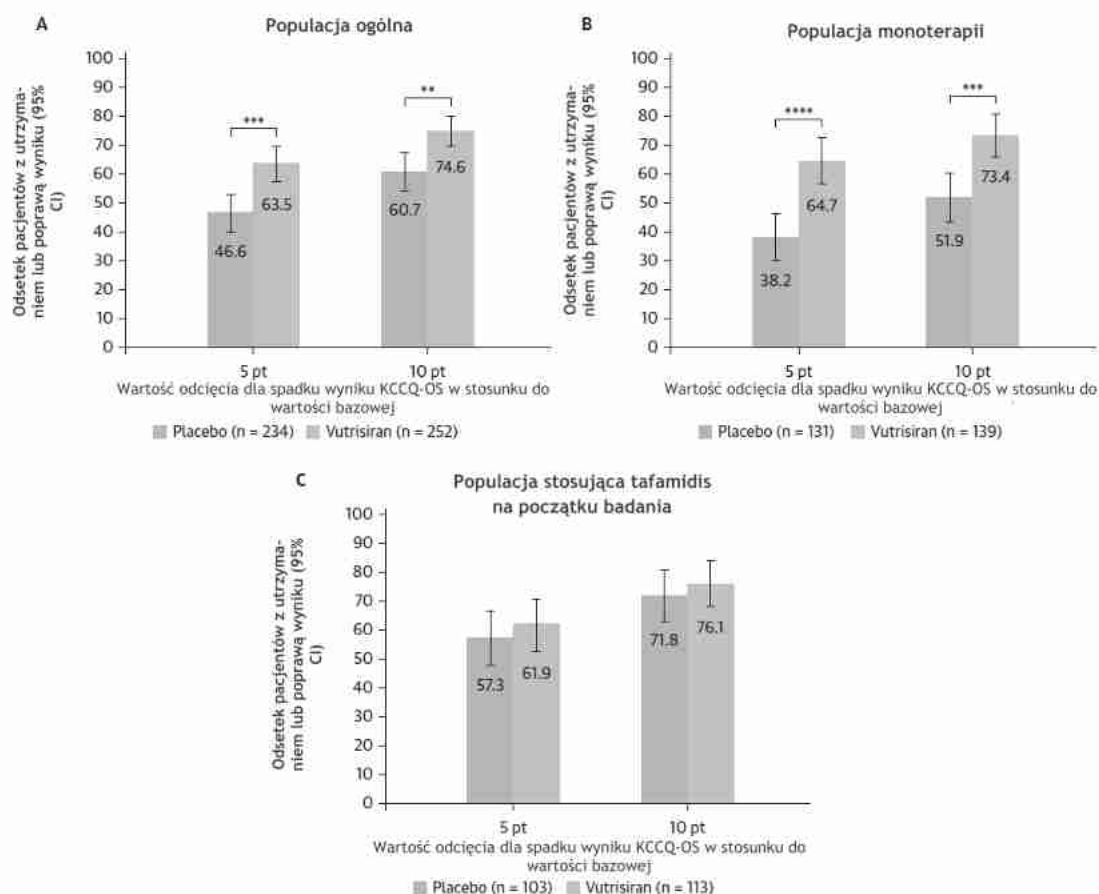


Opracowanie własne na podstawie Sheikh 2025a

Rys. 39. Analiza w podgrupach wyników w zakresie 6-MWT [Sheikh 2025a]. KCCQ-OS

Średni wyjściowy wynik KCCQ-OS w grupach wutrisyranu i placebo wyniósł $73,0 \pm 19,4$ i $72,3 \pm 19,9$ w populacji ogólnej oraz $70,3 \pm 20,2$ i $69,9 \pm 20,8$ w populacji monoterapii.

W całej populacji istotnie większy odsetek pacjentów poddanych leczeniu wutrisyranem utrzymał lub poprawił wynik KCCQ-OS (tj. nie nastąpił spadek przekraczający zadany próg) w porównaniu z grupą placebo. Wyniki w populacji monoterapii również wskazywały na wyższość wutrisyranu (por. Rys. 40).



Odsetek pacjentów leczonych wutrisyranem lub placebo, u których nie wystąpił spadek o >5 lub >10 punktów względem wartości wyjściowej wyniku KCCQ-OS, w 30. miesiącu badania HELIOS-B. (A) Cała populacja. (B) Populacja otrzymująca monoterapię. (C) Podgrupa z wyjściowym stosowaniem tafamidisu. **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

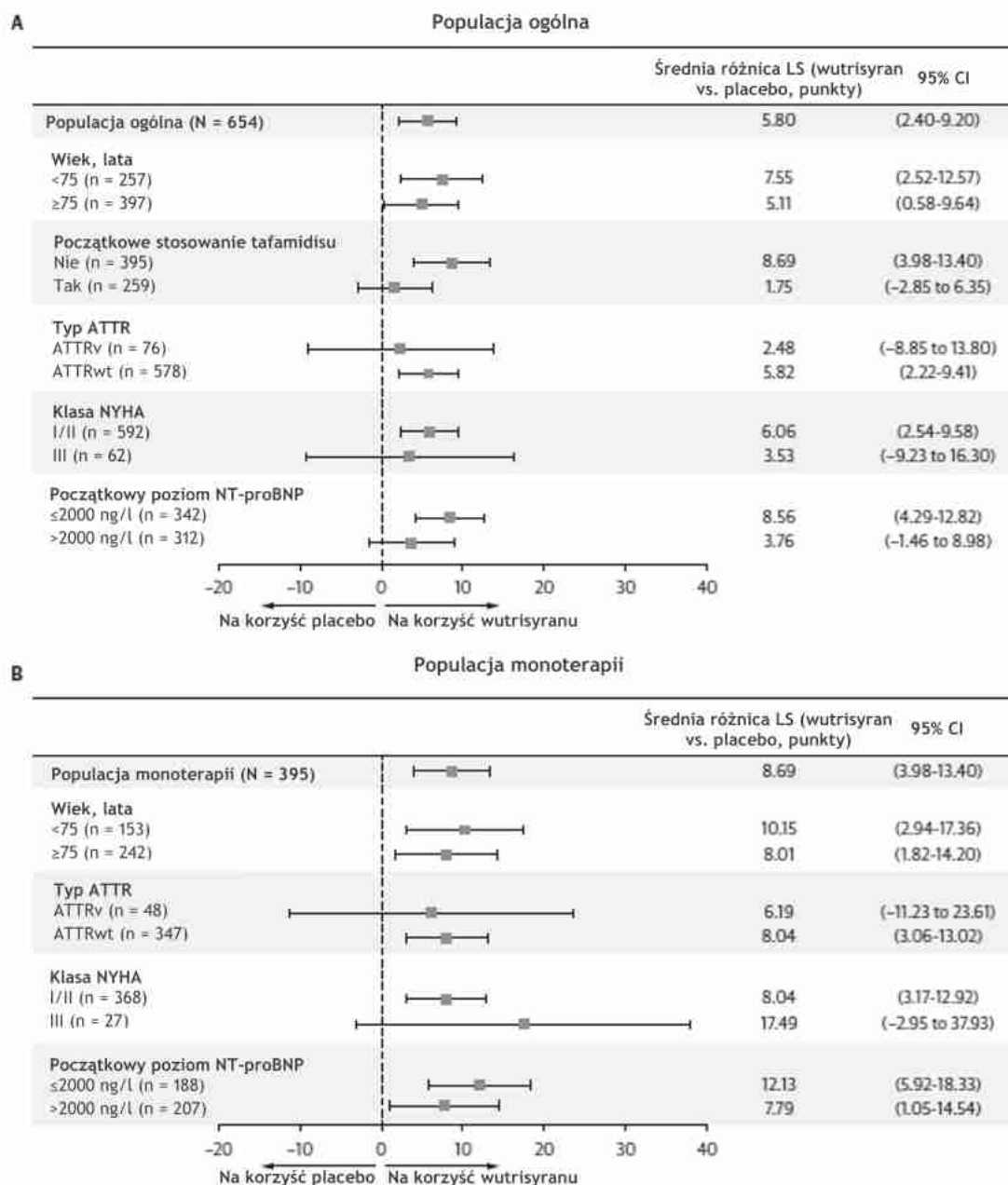
Opracowanie własne na podstawie Sheikh 2025a.

Rys. 40. Utrzymanie lub poprawa wyniku KCCQ-OS w badaniu HELIOS-B [Sheikh 2025a].

W analizie uwzględniającej jedynie poprawę wyniku, zaobserwowano analogiczny trend (por. Tab. 83). Wyższa skuteczność wutrisyranu w porównaniu z placebo w zakresie zmiany wyniku KCCQ-OS została potwierdzona we wszystkich analizowanych podgrupach (por. Rys. 41)

Tab. 83. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę wyników KCCQ-OS [Sheikh 2025a].

Próg	Populacja ogólna		Populacja monoterapii	
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo
5 punktów	30,6%	20,1%	36,0%	16,0%
10 punktów	21,4%	11,5%	25,9%	9,2%



Opracowanie własne na podstawie Sheikh 2025a

Rys. 41. Analiza w podgrupach wyników w zakresie KCCQ-OS [Sheikh 2025a].

Podsumowanie

W ramach analizy Sheikh 2025a, bazującej na danych zebranych w trakcie badania HELIOS-B, wykazano, że stosowanie wutrisyranu w terapii ATTR-CM umożliwia utrzymanie lub poprawę wydolności czynnościowej, stanu zdrowia oraz jakości życia u większego odsetka pacjentów w porównaniu z placebo. Korzyści te są spójne w wielu punktach odcięcia. Analizy zmian względem wartości wyjściowych wykazały spójne korzyści ze stosowania wutrisyranu w porównaniu z placebo we wszystkich uprzednio określonych podgrupach. Efekty terapeutyczne stwierdzono zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji otrzymującej monoterapię.

6.2.1.7.2 Witteles 2025a

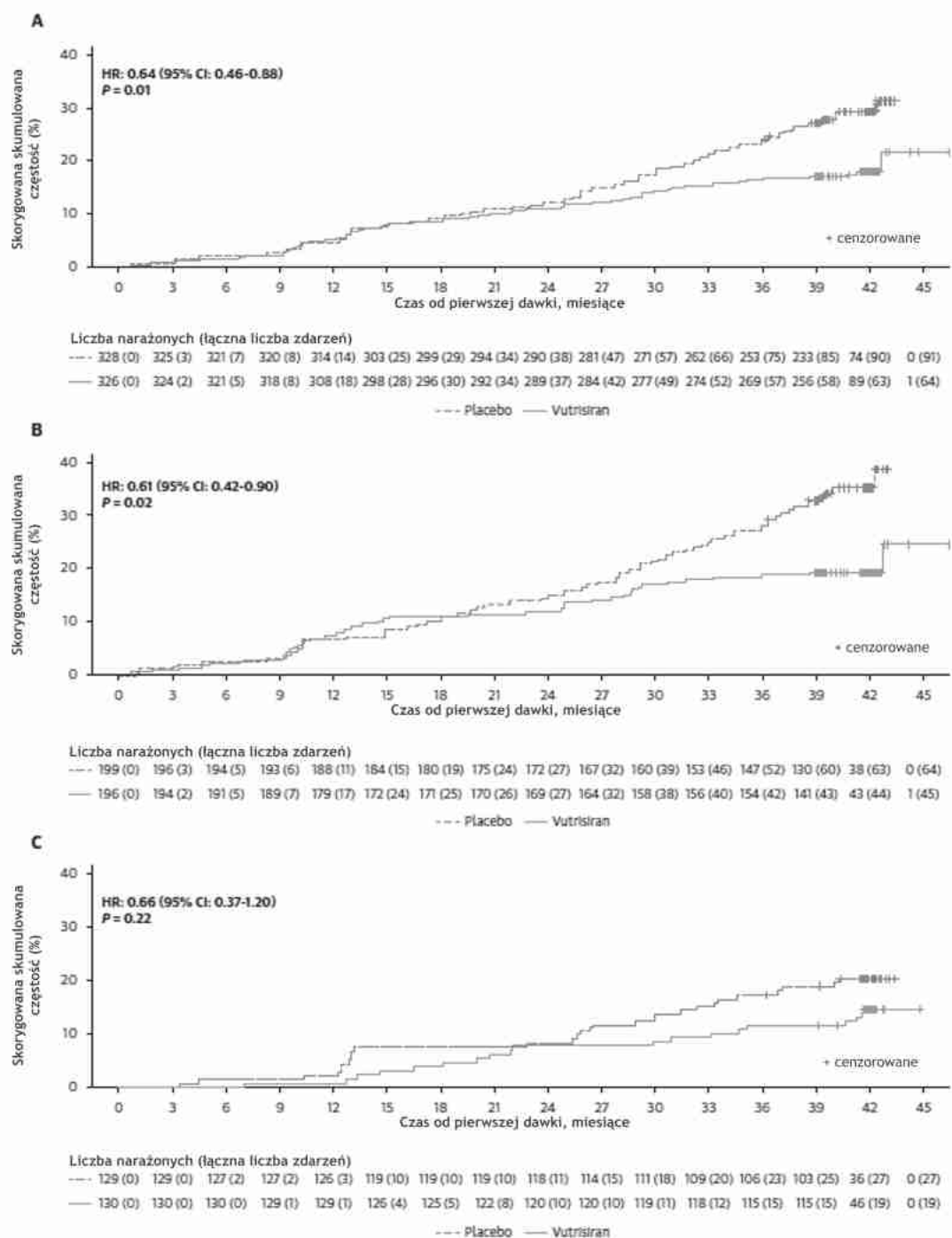
W analizie Witteles 2025a przedstawiono wyniki badania HELIOS-B dotyczące śmiertelności z dowolnej przyczyny, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmujących hospitalizacje sercowo-naczyniowe, hospitalizacje z powodu niewydolności serca oraz pilne wizyty z powodu niewydolności serca.

Wyniki w zakresie śmiertelności

W okresie do 42. miesiąca obserwacji, w porównaniu z placebo leczenie wutrisyranem związane było z redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w całej populacji (HR = 0,64; 95% CI: 0,46-0,88; p = 0,01) oraz w populacji monoterapii (HR = 0,61; 95% CI: 0,42-0,90; p = 0,02) (por.

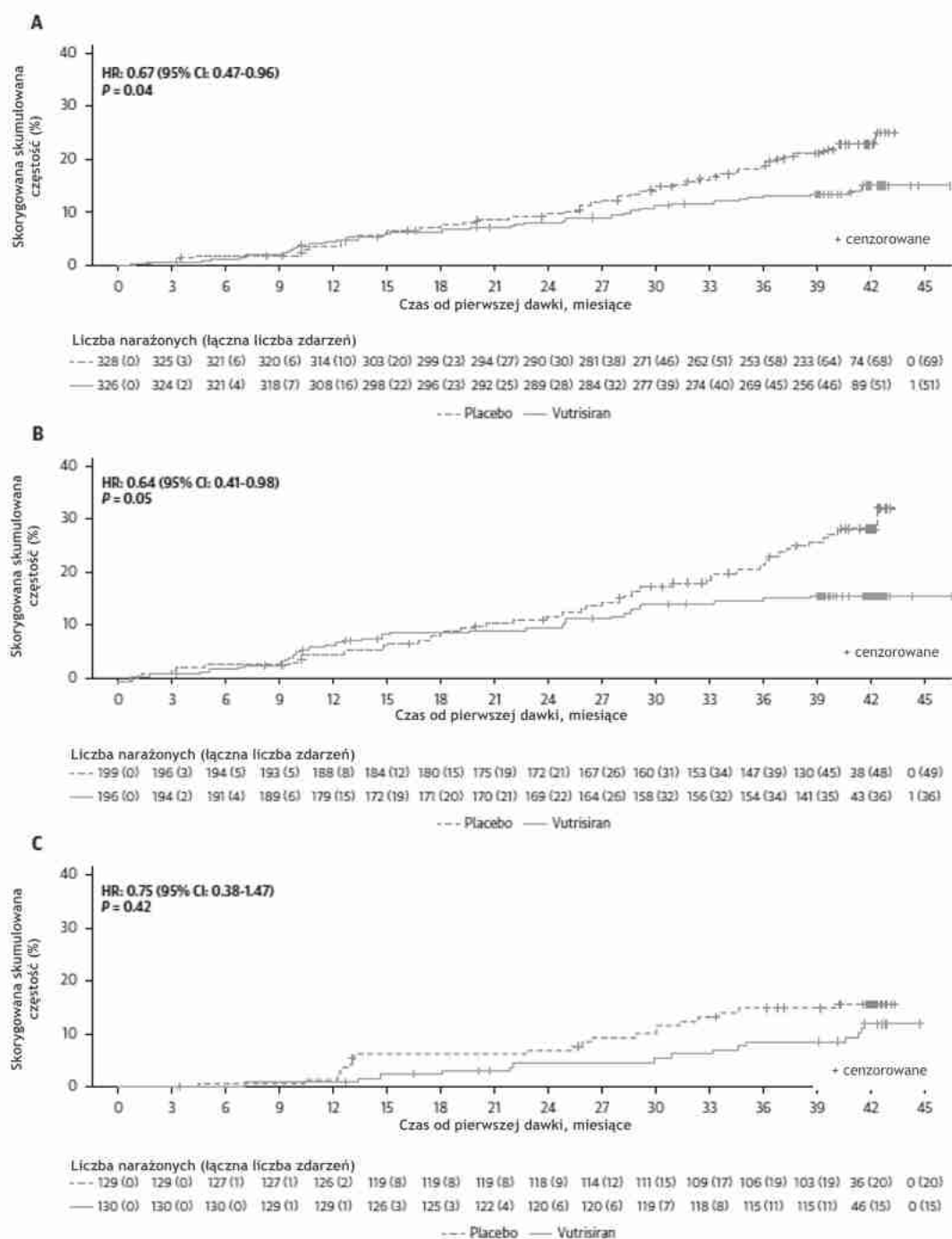
W okresie 42. miesięcy obserwacji, terapia wutrisyranem wpłynęła również na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno w całej populacji (HR = 0,67; 95% CI: 0,47-0,96; p = 0,04), jak i w populacji monoterapii (HR = 0,64; 95% CI: 0,41-0,98; p = 0,05) (por. Rys. 43).

W przypadku złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe, w okresie zaślepionej obserwacji, leczenie wutrisyranem zredukowało ryzyko wystąpienia zdarzenia w populacji ogólnej (HR = 0,72; 95% CI: 0,55-0,94; p = 0,02) oraz w populacji monoterapii (HR = 0,68; 95% CI: 0,49-0,95; p = 0,02) (por. Rys. 44).



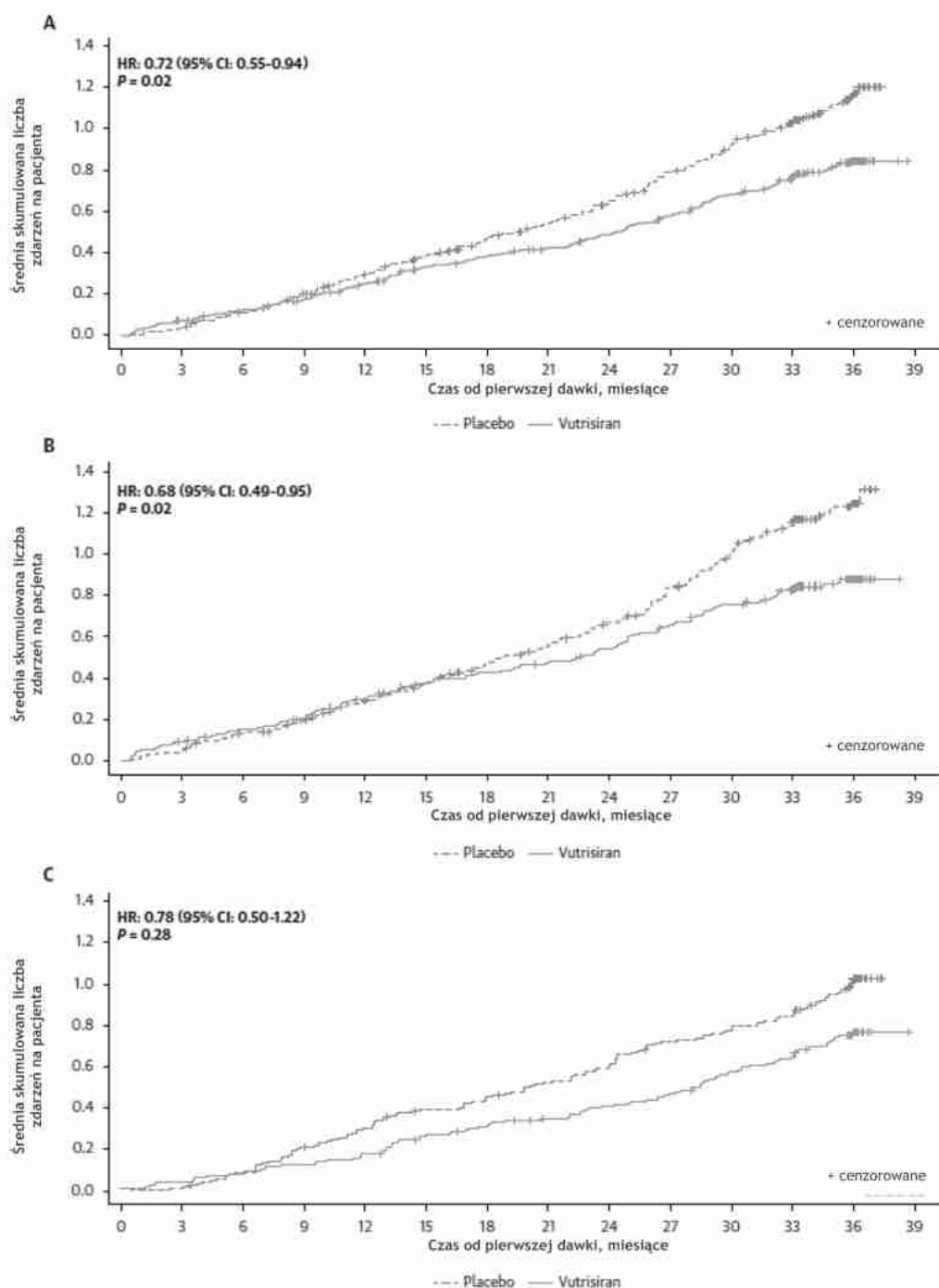
Opracowanie własne na podstawie Witteles 2025a.

Rys. 42. Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w badaniu HELIOS-B [Witteles 2025a].



Opracowanie własne na podstawie Witteles 2025a.

Rys. 43. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu HELIOS-B [Witteles 2025a].



Opracowanie własne na podstawie Witteles 2025a.

Rys. 44. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe, w badaniu HELIOS-B [Witteles 2025a].

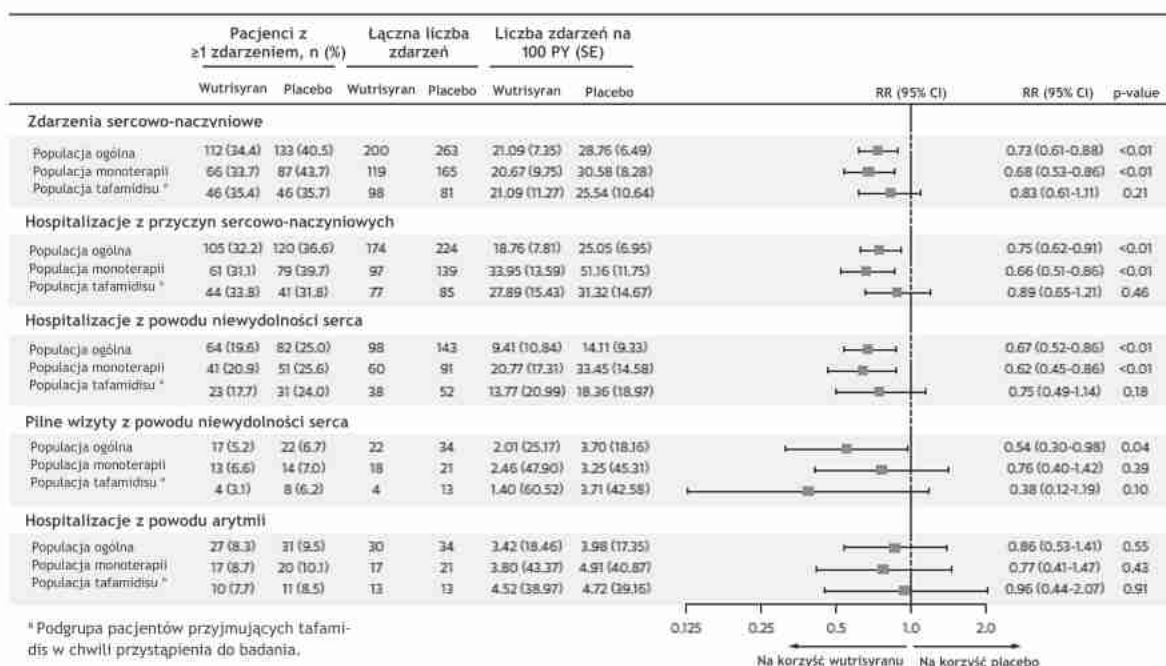
Wyniki w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych

W populacji ogólnej nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 34,4% pacjentów leczonych wutrisyranem oraz 40,5% chorych w grupie placebo (RR = 0,73; 95% CI: 0,61-0,88; $p < 0,001$). W populacji monoterapii terapia wutrisyranem skutkowała obniżeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych o 32% (RR = 0,68; 95% CI: 0,53-0,86; $p < 0,01$).

Biorąc pod uwagę poszczególne składowe zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaobserwowano:

- redukcję ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25% w populacji ogólnej (RR = 0,75; 95% CI: 0,62-0,91; $p < 0,01$) i 34% w populacji monoterapii (RR = 0,66; 95% CI: 0,51-0,86; $p < 0,01$);
- zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 33% w populacji ogólnej (RR = 0,67; 95% CI: 0,52-0,86; $p < 0,01$) i 38% w grupie monoterapii (RR = 0,62; 95% CI: 0,45-0,86; $p < 0,01$);
- redukcję częstości pilnych wizyt z powodu niewydolności serca o 46% w całej populacji (RR = 0,54; 95% CI: 0,30-0,98; $p = 0,04$).

Powyższe wyniki zaprezentowano na Rys. 45.

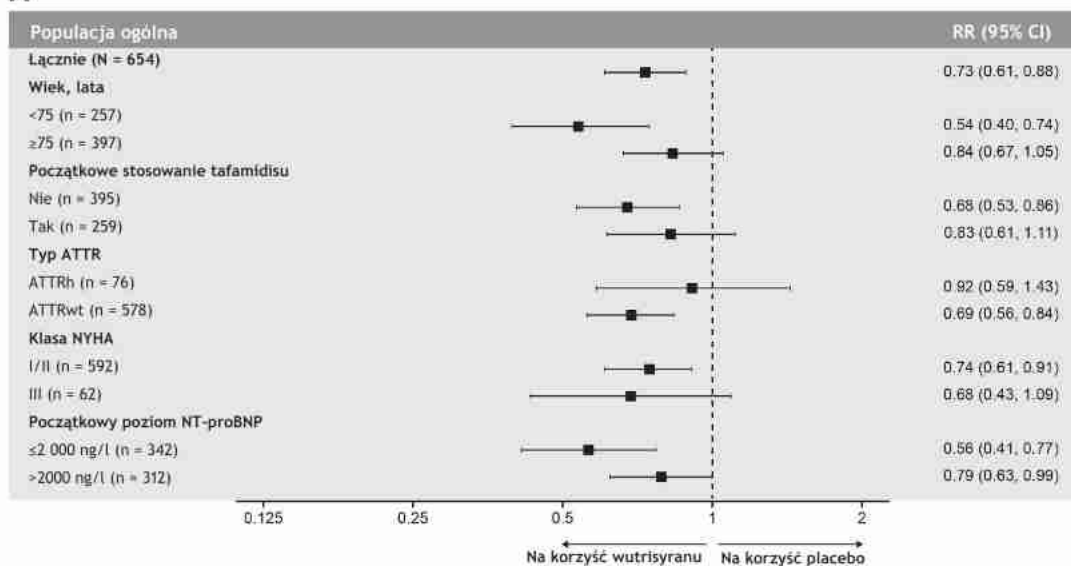


Opracowanie własne na podstawie Witteles 2025a.

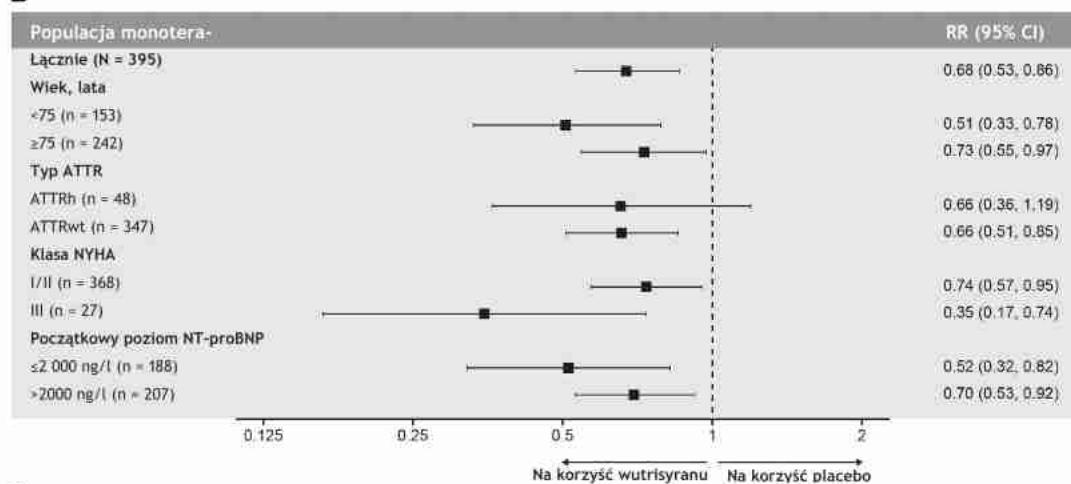
Rys. 45. Analiza skuteczności wutrisyranu w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych [Witteles 2025a].

Analizy w podgrupach wykazały spójność efektów, bez dowodów na heterogeniczność. W populacji monoterapii największe korzyści odnieśli pacjenci poniżej 75 lat (RR = 0,51), z ATTR typu dzikiego (RR = 0,66) oraz z NT-proBNP na poziomie $\leq 2\,000$ ng/l (RR = 0,52). Szczególnie niski współczynnik ryzyka (poniżej 0,4) zaobserwowano w podgrupie pacjentów przyjmujących monoterapię, u których na początku badania stwierdzono klasę czynnościową NYHA III (por. Rys. 46).

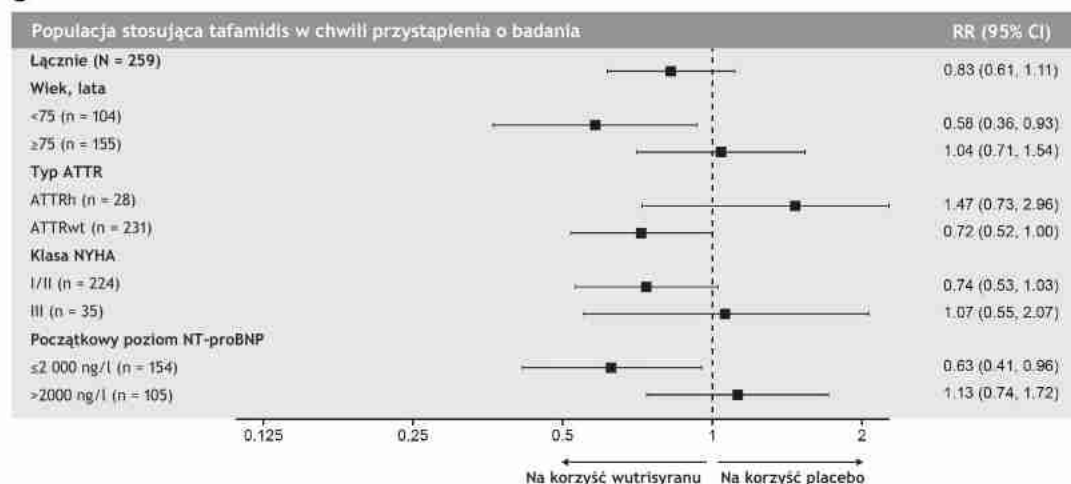
A



B



C



Opracowanie własne na podstawie Witteles 2025a

Rys. 46. Wyniki analizy w podgrupach w badaniu HELIOS-B w zakresie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych [Witteles 2025a].

Podsumowanie

Analiza Witteles 2025a potwierdziła, że leczenie wutrisyranem związane jest z redukcją:

- ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny,
- ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- współczynników hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- współczynników hospitalizacji z powodu niewydolności serca,
- częstości pilnych wizyt z powodu niewydolności serca

w porównaniu z placebo.

6.2.1.7.3 Sheikh 2025b

W opracowaniu Sheikh 2025b przedstawiono wyniki badania HELIOS-B, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu, uwzględniając podział na grupy wiekowe, w tym podgrupę pacjentów powyżej 80 roku życia. Analizy przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w grupie monoterapii.

Główny punkt końcowy obejmował zgon z dowolnej przyczyny oraz nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe. Współczynniki częstości (RR) oraz 95% przedziały ufności dla głównego punktu końcowego oszacowano z uwzględnieniem stratyfikacji względem wyjściowego stosowania tafamidisu oraz poprawki na genotyp TTR (typ dziki vs wariant). Nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, stanowiące składową głównego punktu końcowego, poddano również odrębnej analizie.

Drugorzędowe punkty końcowe w analizie Sheikh 2025b obejmowały zgon z dowolnej przyczyny w okresie do 42. miesiąca obserwacji oraz zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w 30. miesiącu obserwacji, w zakresie dystansu w 6-MWT i wyniku KCCQ-OSS. Oceniono również złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny lub pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe. Modele ograniczonych funkcji sklepanych trzeciego stopnia wykorzystano do oceny efektu terapeutycznego jako funkcji ciągłej wieku.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, obejmujące częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*; SAE) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zestawiono opisowo według grup wiekowych.

Analiza skuteczności

Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w Tab. 84 i Tab. 85.

W populacji ogólnej stosowanie wutrisyranu prowadziło do redukcji ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w porównaniu z placebo, niezależnie od kategorii wiekowej ($p = 0,56$). Redukcja ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w okresie do 42. miesiąca obserwacji również była zbliżona we wszystkich kategoriach wiekowych ($p = 0,87$). Wyniki dotyczące wydolności czynnościowej oraz jakości życia także wskazywały na istotną korzyść terapeutyczną stosowania wutrisyranu w porównaniu z placebo, bez wyraźnych różnic między grupami wiekowymi ($p = 0,35$ dla KCCQ-OS, $p = 1,00$ dla dystansu 6-MWT). W populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem wyniki były zgodne z obserwacjami w populacji ogólnej.

Tab. 84. Wyniki w zakresie skuteczności, z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe, w populacji ogólnej [Sheikh 2025b].

Punkt końcowy	<75 lat			75 do <80 lat			≥80 lat			p
	Wutrisyran (n=123)	Placebo (n=134)	HR lub RR (95% CI)	Wutrisyran (n=98)	Placebo (n=103)	HR lub RR (95% CI)	Wutrisyran (n=105)	Placebo (n=91)	HR lub RR (95% CI)	
Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z dowolnej przyczyny + nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe),	72 zdarz. [21,5/100py]	134 zdarz. [38,7/100py]	RR = 0,58 (0,36-0,92)	83 zdarz. [31,1/100py]	85 zdarz. [31,5/100py]	RR = 0,92 (0,59-1,44)	96 zdarz. [36,7/100py]	113 zdarz. [50,1/100py]	RR = 0,71 (0,45-1,12)	0,56
Nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe	59 zdarz. [17,6/100py]	111 zdarz. [32,1/100py]	RR = 0,57 (0,34-0,93)	67 zdarz. [25,1/100py]	69 zdarz. [25,5/100py]	RR = 0,93 (0,59-1,47)	74 zdarz. [28,3/100py]	83 zdarz. [36,8/100py]	RR = 0,74 (0,43-1,27)	0,50
Zgon z dowolnej przyczyny (do 42. miesiąca obserwacji)	16 (13%) [4,1/100py]	29 (22%) [7,1/100py]	HR = 0,59 (0,32-1,09)	19 (19%) [6,1/100py]	24 (23%) [7,5/100py]	HR = 0,73 (0,39-1,34)	28 (27%) [9,2/100py]	37 (41%) [14,0/100py]	HR = 0,62 (0,38-1,02)	0,87
Zmiana KCCQ-OS od punktu wyjściowego do 30. miesiąca obserwacji, różnica (95% CI)	+5 (-0; +10)	—	—	+2 (-4; +8)	—	—	+9 (+3; +16)	—	—	0,35
Zmiana dystansu 6-MWT	+22 (+4; +41)	—	—	+23 (+1; +46)	—	—	+23 (0; +46)	—	—	1,00

od punktu wyjściowego do 30. miesiąca obserwacji, różnica (95% CI)										
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; py – pacjentolata (ang. *patient-years*); RR – współczynnik częstości (ang. *rate ratio*)

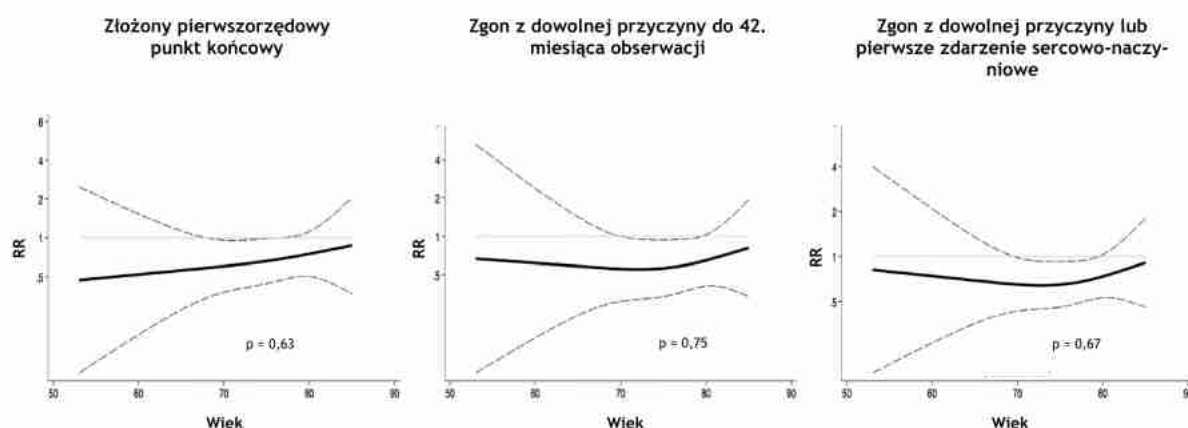
Tab. 85. Wyniki w zakresie skuteczności, z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe, w populacji monoterapii [Sheikh 2025b].

Punkt końcowy	<75 lat			75 do <80 lat			≥80 lat			p
	Wutrisyran (n=73)	Placebo (n=80)	HR lub RR (95% CI)	Wutrisyran (n=48)	Placebo (n=57)	HR lub RR (95% CI)	Wutrisyran (n=75)	Placebo (n=62)	HR lub RR (95% CI)	
Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z dowolnej przyczyny + nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe),	42 zdarz. [22,1/100py]	76 zdarz. [38,2/100py]	RR = 0,56 (0,34-0,92)	39 zdarz. [31,0/100py]	46 zdarz. [31,6/100py]	RR = 0,93 (0,46-1,89)	74 zdarz. [41,2/100py]	89 zdarz. [61,6/100py]	RR = 0,64 (0,37-1,10)	0,78
Nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe	32 zdarz. [16,8/100py]	61 zdarz. [30,6/100py]	RR = 0,53 (0,31-0,90)	31 zdarz. [24,6/100py]	38 zdarz. [26,1/100py]	RR = 0,94 (0,46-1,94)	56 zdarz. [31,2/100py]	66 zdarz. [45,7/100py]	RR = 0,64 (0,33-1,25)	0,70
Zgon z dowolnej przyczyny (do 42. miesiąca obserwacji)	12 (16%) [5,3/100py]	21 (26%) [8,8/100py]	HR = 0,55 (0,27-1,12)	9 (19%) [6,1/100py]	14 (25%) [7,9/100py]	HR = 0,62 (0,26-1,48)	23 (31%) [11,0/100py]	28 (45%) [16,2/100py]	HR = 0,63 (0,36-1,10)	0,77
Zmiana KCCQ-OS od punktu wyjściowego do 30. miesiąca obserwacji, różnica (95% CI)	+9 (+2; +16)	—	—	+7 (-2; +15)	—	—	+14 (+7; +22)	—	—	0,36

Zmiana dystansu 6-MWT od punktu wyjściowego do 30. miesiąca obserwacji, różnica (95% CI)	+34 (+9; +58)	—	—	+41 (+10; +72)	—	—	+25 (–4; +53)	—	—	0,64
--	---------------	---	---	----------------	---	---	---------------	---	---	------

6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; py – pacjentolata (ang. *patient-years*); RR – współczynnik częstości (ang. *rate ratio*)

W celu oceny spójności efektu terapeutycznego w całym spektrum wiekowym, zastosowano modele ograniczonych funkcji sklepanych trzeciego stopnia (por. Rys. 47). W populacji ogólnej szacowany efekt terapeutyczny wutrisyranu pozostał spójny w grupach wiekowych w zakresie głównego złożonego punktu końcowego ($p = 0,63$), zgonu z dowolnej przyczyny do 42. miesiąca ($p = 0,75$) oraz złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny lub pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe ($p = 0,67$). Wyniki dla tych samych punktów końcowych, analizowany w populacji otrzymującej monoterapię, również nie wykazały dowodów na modyfikację efektu przez wiek (odpowiednio $p = 0,23$; $0,65$ oraz $0,62$).



Modele ograniczonych funkcji sklepanych trzeciego stopnia przedstawiają szacowany efekt terapeutyczny wutrisyranu w porównaniu z placebo w całym ciągłym spektrum wieku dla trzech punktów końcowych: głównego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe w okresie do 36. miesiąca, zgonu z dowolnej przyczyny w okresie do 42. miesiąca oraz punktu końcowego opartego na czasie do wystąpienia pierwszego zdarzenia (zgon z dowolnej przyczyny lub pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe). Ciągła czarna linia reprezentuje szacowany współczynnik hazardu dla efektu terapeutycznego w każdym wieku, a linie przerywane wskazują 95% przedział ufności. Pozioma żółta linia oznacza linię braku efektu (współczynnik hazardu 1,0).

Opracowanie własne na podstawie Sheikh 2025b

Rys. 47. Modele ograniczonych funkcji sklepanych trzeciego stopnia [Sheikh 2025b].

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono w W populacji ogólnej profil bezpieczeństwa wutrisyranu pozostawał korzystny we wszystkich kategoriach wiekowych, bez istotnego wzrostu częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu SAE w żadnej z kategorii (odpowiednio $p = 0,53$; $0,19$ oraz $0,21$). W grupie otrzymującej monoterapię wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zbliżone do wyników w populacji ogólnej⁷.

⁷ Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie dla populacji ogólnej.

Tab. 86. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa, z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe, w populacji ogólnej [Sheikh 2025b].

Zdarzenie niepożądane	<75 lat		75 do <80 lat		≥80 lat		p
	Placebo (n=134)	Wutrisyran (n=123)	Placebo (n=103)	Wutrisyran (n=98)	Placebo (n=91)	Wutrisyran (n=105)	
Zdarzenia niepożądane związane z terapią	131 (97,8%)	121 (98,4%)	102 (99,0%)	97 (99,0%)	90 (98,9%)	104 (99,0%)	0,86
Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią	87 (64,9%)	72 (58,5%)	67 (65,0%)	66 (67,3%)	66 (72,5%)	63 (60,0%)	0,53
Zdarzenia niepożądane związane z terapią, prowadzące do przerwania leczenia	3 (2,2%)	5 (4,1%)	6 (5,8%)	3 (3,1%)	4 (4,4%)	2 (1,9%)	0,19
Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią, prowadzące do przerwania leczenia	3 (2,2%)	3 (2,4%)	3 (2,9%)	1 (1,0%)	4 (4,4%)	1 (1,0%)	0,21

Podsumowanie

Analiza Sheikh 2025b wykazała, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania wutrisyranu są spójne w pełnym spektrum wiekowym, w tym wśród pacjentów w wieku ≥80 lat. Leczenie wutrisyranem prowadziło do redukcji liczby zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych, zachowania stanu czynnościowego oraz utrzymania jakości życia, przy jednoczesnym korzystnym profilu bezpieczeństwa.

6.2.1.7.4 Hamatani 2026

W opracowaniu Hamatani 2026, dotyczącym badania HELIOS-B, przedstawiono analizę efektów terapeutycznych wutrisyranu w zakresie poprawy jakości życia, z wyodrębnieniem wyników dla każdego z 23 komponentów kwestionariusza KCCQ. Wyniki analizy przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej badania, jak i populacji monoterapii wutrisyranem.

Wyniki dla każdego z 23 komponentów KCCQ przeskalowano od 0 do 100, przy czym niższe wartości reprezentowały cięższe objawy lub ograniczenia. Analizy przeprowadzono na danych surowych bez imputacji brakujących wartości dla poszczególnych komponentów KCCQ.

Zmiany średnich wyników przeanalizowano, wykorzystując wielozmienne modele regresji liniowej, skorygowane o: wyjściową wartość KCCQ, grupę wiekową (<75 vs. ≥75 lat), typ choroby ATTR (typ dziki vs. dziedziczny), klasę NYHA (I lub II vs. III), poziom NT-proBNP, stosowanie tafamidisu w punkcie wyjściowym oraz zrandomizowane leczenie. **Badanie nie miało**

mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia istotnych różnic dla każdego z 23 punktów, w związku z czym różnice w zmianie średniego wyniku oraz 95% przedziały ufności (CI) przedstawiono bez wartości p.

Analiza odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie porównywała proporcje pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku oraz samą poprawą w zakresie poszczególnych komponentów KCCQ, przy czym zmianę w poszczególnych komponentach zdefiniowano jako >5 punktów w 100-punktowej skali.

W celu zwiększenia klinicznej interpretowalności wyników KCCQ, przeprowadzono analizę eksploracyjną, w ramach której zastosowano model regresji liniowej z wynikiem KCCQ-OS w 30. miesiącu obserwacji jako zmienną zależną oraz wiekiem, ramieniem terapii i wyjściową wartością KCCQ-OS jako współzmiennymi. Średni wynik KCCQ-OS w 30. miesiącu przedstawiono w funkcji wieku dla obu grup leczenia. Następnie oszacowano różnicę między krzywymi, aby umożliwić interpretację wyników w kontekście wieku.

Wyniki w zakresie zmiany wartości KCCQ

Szczegółowe wyniki w zakresie poszczególnych komponentów KCCQ, w populacji ogólnej i populacji monoterapii, przedstawiono odpowiednio w Tab. 87 oraz Tab. 88

Spośród 654 pacjentów tworzących populację ogólną, dane KCCQ-OS w punkcie wyjściowym były dostępne dla 652 uczestników badania. Średni wynik KCCQ-OS w punkcie wyjściowym wynosił $72,6 \pm 19,7$ (grupa wutrisyanu: $73,0 \pm 19,4$ vs. grupa placebo: $72,3 \pm 19,9$). Wyjściowy wynik KCCQ-OS był niższy w populacji otrzymującej monoterapię niż w populacji stosującej tafamidis w momencie randomizacji ($70,1 \pm 20,5$ vs. $76,4 \pm 17,7$; $p < 0,001$).

Wśród 23 komponentów KCCQ, ocenionych w punkcie wyjściowym, najniższe wyniki odnotowano dla „pośpiechu lub biegu truchtem”. Gorsze wyniki w punkcie wyjściowym dotyczyły ograniczeń społecznych, jakości życia oraz czynności wymagających wysiłku fizycznego, takich jak „wchodzenie po schodach bez zatrzymywania się” oraz „prace w ogrodzie, prace domowe, noszenie zakupów”. Najwyższe wyniki odnotowano dla „ograniczenia snu z powodu duszności”, „problemów z obrzękiem stóp/kostek/nóg”, „kąpieli pod prysznicem/w wannie” oraz „ubierania się”. Średnie wyniki wyjściowe dla poszczególnych 23 komponentów KCCQ były porównywalne między pacjentami zrandomizowanymi do grupy wutrisyanu i placebo w populacji ogólnej oraz u pacjentów nieprzyjmujących tafamidisu w punkcie wyjściowym.

Spośród 652 pacjentów z populacji ogólnej z danymi KCCQ w punkcie wyjściowym, 508 osób ukończyło wizytę w 30. miesiącu obserwacji, a 486 uczestników (252 w grupie wutrisyanu i 234 w grupie placebo) ukończyło ocenę KCCQ-OS zarówno w punkcie wyjściowym, jak i w 30. miesiącu obserwacji. Średni wynik KCCQ-OS w 30. miesiącu wynosił $69,3 \pm 22,1$ (grupa wutrisyanu: $71,3 \pm 21,3$ vs. grupa placebo: $67,2 \pm 22,8$) w populacji ogólnej oraz $66,4 \pm 22,2$ (grupa wutrisyanu: $69,3 \pm 21,3$ vs. grupa placebo: $63,3 \pm 22,9$) w populacji monoterapii.

W grupie placebo wartości wszystkich komponentów KCCQ, z wyjątkiem dwóch pozycji związanych z poczuciem własnej skuteczności, uległy pogorszeniu w ciągu 30 miesięcy obserwacji, przy czym największe spadki zaobserwowano w domenach związanych z ograniczeniami fizycznymi i społecznymi. Z kolei w grupie wutrisyanu, 5 z 23 komponentów uległo liczbowej poprawie od punktu wyjściowego do 30. miesiąca, w tym pozycje dotyczące jakości życia: „zniechęcenie/przygnębienie z powodu niewydolności serca” i „odczucia dotyczące życia z

niewydolnością serca”, dwie pozycje dotyczące poczucia własnej skuteczności i jedna dotycząca stabilności objawów. Skorygowana o placebo różnica w zmianach średnich wyników od punktu wyjściowego do 30. miesiąca badania wskazywała na korzystne zmiany po zastosowaniu wutrisyranu w większości z 23 komponentów KCCQ (mediana: +3,8, zakres: od -0,9 do +7,6). Spośród 23 komponentów, największe różnice nominalne, na korzyść wutrisyranu w porównaniu z placebo, w zmianie średniego wyniku zaobserwowano dla następujących pozycji:

- pośpiech lub bieg truchtem (różnica: 7,6, 95% CI: 1,9-13,4),
- przejście 1 przecznicy po płaskim terenie (różnica: 7,0, 95% CI: 2,2-11,9),
- zniechęcenie/przygnębienie z powodu niewydolności serca (różnica: 6,8, 95% CI: 2,9-10,7),
- wchodzenie po schodach bez zatrzymywania się (różnica: 6,4, 95% CI: 1,1-11,7),
- odczucia dotyczące życia z niewydolnością serca (różnica: 5,8, 95% CI: 1,1-10,5),
- ograniczenia w czerpaniu radości z życia (różnica: 5,1, 95% CI: 0,5-9,7),
- odwiedzanie rodziny/przyjaciół poza domem (różnica: 5,0, 95% CI: 0,4-9,7).

Analizy z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych, uwzględniające dane zbierane w 6-miesięcznych odstępach do 30. miesiąca obserwacji, przyniosły wyniki zgodne z podstawową analizą regresji liniowej. W porównaniu z placebo, po zastosowaniu wutrisyranu obserwowano większą poprawę w domenach związanych z jakością życia i ograniczeniami fizycznymi. U pacjentów nieprzyjmujących tafamidisu w punkcie wyjściowym wutrisyran wykazał większą poprawę w zakresie komponentów KCCQ związanych z ograniczeniami fizycznymi, ograniczeniami społecznymi i jakością życia oraz w pozycjach dotyczących uciążliwości i częstości duszności.

Tab. 87. Wyniki analizy, w zakresie poszczególnych komponentów KCCQ, w populacji ogólnej [Hamatani 2026].

Komponent KCCQ ^a	Średni wynik wyjściowy (SE)		Średnia zmiana wyniku (SE) od wartości wyjściowej do 30. miesiąca obserwacji		Różnica skorygowana względem placebo w 30. miesiącu (95% CI) ^b
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo	
Pośpiech lub bieg truchtem	42,8 (2,0)	42,1 (2,0)	-3,9 (2,0)	-11,5 (2,1)	+7,6 (+1,9 do +13,4)
Przejście 1 przecznicy po płaskim terenie	82,7 (1,3)	83,1 (1,4)	-7,0 (1,7)	-14,1 (1,8)	+7,0 (+2,2 do +11,9)
Zniechęcenie/przygnębienie związane z niewydolnością serca	69,5 (1,7)	64,1 (1,8)	+2,4 (1,4)	-4,4 (1,4)	+6,8 (+2,9 do +10,7)
Wejście po schodach bez zatrzymania	68,8 (1,7)	67,3 (1,8)	-5,1 (1,9)	-11,5 (1,9)	+6,4 (+1,1 do +11,7)

Komponent KCCQ ^a	Średni wynik wyjściowy (SE)		Średnia zmiana wyniku (SE) od wartości wyjściowej do 30. miesiąca obserwacji		Różnica skorygowana względem placebo w 30. miesiącu (95% CI) ^b
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo	
Odczucia dotyczące życia z niewydolnością serca	54,9 (1,7)	54,8 (1,6)	+5,1 (1,7)	-0,7 (1,7)	+5,8 (+1,1 do +10,5)
Ograniczenia w cieszeniu się życiem	74,0 (1,4)	72,7 (1,6)	-1,8 (1,6)	-6,9 (1,7)	+5,1 (+0,5 do +9,7)
Odwiedzanie rodziny/znajomych poza domem	82,2 (1,7)	86,5 (1,4)	-3,7 (1,6)	-8,8 (1,7)	+5,0 (+0,4 do +9,7)
Wykonywanie prac domowych	68,4 (1,7)	68,0 (1,7)	-5,1 (1,7)	-10,1 (1,8)	+4,9 (-0,0 do +9,9)
Hobby, zajęcia rekreacyjne	62,4 (1,8)	63,2 (1,8)	-2,8 (1,9)	-7,5 (1,9)	+4,6 (-0,6 do +9,9)
Dokuczliwe zmęczenie	73,8 (1,5)	71,5 (1,5)	-4,0 (1,7)	-8,2 (1,7)	+4,3 (-0,4 do +9,0)
Dokuczliwa duszność	73,5 (1,5)	70,9 (1,6)	-0,7 (1,6)	-4,7 (1,7)	+4,0 (-0,7 do +8,6)
Częstość duszności	69,5 (1,7)	64,1 (1,8)	-0,8 (1,8)	-4,6 (1,9)	+3,8 (-1,3 do +9,0)
Prace w ogrodzie, prace domowe, noszenie zakupów	69,5 (1,6)	67,4 (1,7)	-8,7 (1,9)	-12,4 (1,9)	+3,7 (-1,6 do +9,0)
Ubieranie się	90,6 (1,1)	90,9 (1,1)	-4,5 (1,3)	-8,1 (1,3)	+3,6 (+0,0 do +7,3)
Częstość obrzęków stóp/kostek/nóg	81,9 (1,7)	81,7 (1,7)	-4,1 (2,0)	-7,7 (2,1)	+3,5 (-2,2 do +9,2)
Dokuczliwość obrzęków stóp/kostek/nóg	91,5 (1,0)	91,6 (1,1)	-4,1 (1,3)	-7,1 (1,4)	+3,0 (-0,7 do +6,8)
Zmiana objawów niewydolności serca	51,4 (0,8)	49,6 (0,8)	+0,6 (1,1)	-1,9 (1,1)	+2,5 (-0,6 do +5,7)
Częstość zmęczenia	69,6 (1,7)	66,7 (1,7)	-8,0 (1,8)	-10,1 (1,9)	+2,1 (-3,1 do +7,2)
Kąpiel pod prysznicem/w wannie	92,6 (1,0)	92,5 (1,0)	-5,2 (1,3)	-7,1 (1,4)	+1,8 (-1,9 do +5,6)
Ograniczenie snu przez duszność	92,4 (1,3)	92,9 (1,2)	-3,7 (1,5)	-5,3 (1,6)	+1,6 (-2,7 do +5,9)
Wiedza, jak postępować przy nasileniu niewydolności serca	71,5 (1,8)	76,6 (1,6)	+7,0 (1,5)	+5,9 (1,6)	+1,1 (-3,2 do +5,5)
Relacje intymne z bliskimi	62,9 (2,6)	62,8 (2,6)	-9,2 (2,7)	-10,0 (3,0)	+0,7 (-7,2 do +8,7)

Komponent KCCQ ^a	Średni wynik wyjściowy (SE)		Średnia zmiana wyniku (SE) od wartości wyjściowej do 30. miesiąca obserwacji		Różnica skorygowana względem placebo w 30. miesiącu (95% CI) ^b
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo	
Rozumienie objawów niewydolności serca	81,5 (1,3)	81,2 (1,3)	+3,9 (1,1)	+4,8 (1,2)	-0,9 (-4,0 do +2,3)

^a Uszeregowano od największej do najmniejszej różnicy średniej zmiany wyniku.

^b Wielowymiarowy model regresji liniowej skorygowany o wyjściową wartość KCCQ, typ choroby ATTR (typ dziki vs. dziedziczna), klasę NYHA (I lub II vs. III), grupę wiekową (< 75 vs. ≥75 lat) oraz zlogarytmowane stężenie NT-proBNP. Dodatnia wartość różnicy średniej zmiany wyniku przemawia na korzyść wutrisyranu wobec placebo.

Tab. 88. Wyniki analizy, w zakresie poszczególnych komponentów KCCQ, w populacji monoterapii [Hamatani 2026].

Komponent KCCQ ^a	Średni wynik wyjściowy (SE)		Średnia zmiana wyniku (SE) od wartości wyjściowej do 30. miesiąca obserwacji		Różnica skorygowana względem placebo w 30. miesiącu (95% CI) ^b
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo	
Pośpiech lub bieg truchtem	80,5 (1,8)	83,8 (1,7)	-5,7 (2,4)	-18,5 (2,4)	+12,8 (+6,0 do +19,6)
Przejsięcie 1 przeczniczy po płaskim terenie	72,8 (1,9)	70,5 (2,2)	-1,0 (2,3)	-10,9 (2,4)	+9,9 (+3,4 do +16,4)
Zniechęcenie/przygnębienie związane z niewydolnością serca	65,3 (2,3)	67,1 (2,2)	-4,1 (2,4)	-13,8 (2,4)	+9,7 (+3,0 do +16,4)
Wejście po schodach bez zatrzymania	79,9 (2,2)	83,9 (2,0)	-2,5 (2,3)	-12,1 (2,4)	+9,6 (+3,0 do +16,2)
Odczucia dotyczące życia z niewydolnością serca	64,5 (2,3)	64,1 (2,4)	-4,1 (2,6)	-13,5 (2,7)	+9,4 (+1,9 do +16,9)
Ograniczenia w cieszeniu się życiem	50,8 (2,2)	51,3 (2,1)	+6,9 (2,3)	-2,3 (2,4)	+9,2 (+2,6 do +15,8)
Odwiedzanie rodziny/znajomych poza domem	61,0 (2,5)	61,9 (2,3)	-3,4 (2,7)	-12,2 (2,8)	+8,8 (+1,2 do +16,5)
Wykonywanie prac domowych	69,9 (1,9)	69,8 (1,9)	+2,5 (1,9)	-5,9 (1,9)	+8,3 (+3,0 do +13,7)
Hobby, zajęcia rekreacyjne	40,7 (2,5)	37,2 (2,5)	-4,4 (2,7)	-12,6 (2,8)	+8,3 (+0,5 do +16,1)
Dokuczliwe zmęczenie	88,5 (1,5)	89,9 (1,4)	-3,8 (1,9)	-11,6 (1,9)	+7,8 (+2,4 do +13,1)

Komponent KCCQ ^a	Średni wynik wyjściowy (SE)		Średnia zmiana wyniku (SE) od wartości wyjściowej do 30. miesiąca obserwacji		Różnica skorygowana względem placebo w 30. miesiącu (95% CI) ^b
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo	
Dokuczliwa duszność	80,5 (1,8)	83,8 (1,7)	-9,1 (2,6)	-16,8 (2,7)	+7,7 (+0,2 do +15,1)
Częstość duszności	66,4 (2,3)	61,9 (2,4)	-0,5 (2,6)	-8,1 (2,6)	+7,5 (+0,3 do +14,8)
Prace w ogrodzie, prace domowe, noszenie zakupów	71,0 (2,0)	69,4 (2,1)	+0,4 (2,3)	-7,0 (2,3)	+7,4 (+0,9 do +13,8)
Ubieranie się	80,1 (2,3)	80,7 (2,4)	-4,3 (2,9)	-10,4 (3,0)	+6,1 (-2,2 do +14,3)
Częstość obrzęków stóp/kostek/nóg	71,4 (2,0)	68,9 (2,0)	-3,6 (2,3)	-9,5 (2,3)	+5,9 (-0,5 do +12,3)
Dokuczliwość obrzęków stóp/kostek/nóg	90,3 (1,3)	90,8 (1,4)	-3,7 (1,9)	-8,5 (2,0)	+4,9 (-0,6 do +10,4)
Zmiana objawów niewydolności serca	65,6 (2,3)	62,4 (2,3)	-6,9 (2,6)	-10,9 (2,7)	+4,0 (-3,3 do +11,4)
Częstość zmęczenia	90,2 (1,5)	91,5 (1,4)	-4,6 (2,0)	-8,6 (2,0)	+4,0 (-1,5 do +9,5)
Kąpiel pod prysznicem/w wannie	55,5 (3,7)	56,2 (3,6)	-9,7 (3,7)	-13,1 (4,0)	+3,4 (-7,5 do +14,3)
Ograniczenie snu przez duszność	51,8 (1,0)	48,5 (1,0)	+1,3 (1,6)	-1,6 (1,7)	+2,9 (-1,7 do +7,6)
Wiedza, jak postępować przy nasileniu niewydolności serca	90,5 (1,8)	90,7 (1,8)	-2,4 (2,0)	-4,2 (2,1)	+1,8 (-3,9 do +7,5)
Relacje intymne z bliskimi	64,0 (2,5)	73,7 (2,3)	+8,3 (2,3)	+7,8 (2,4)	+0,5 (-6,1 do +7,0)
Rozumienie objawów niewydolności serca	77,1 (1,9)	79,7 (1,8)	+4,5 (1,6)	+6,6 (1,7)	-2,1 (-6,8 do +2,6)

^a Uszeregowano od największej do najmniejszej różnicy średniej zmiany wyniku.

^b Wielowymiarowy model regresji liniowej skorygowany o wyjściową wartość KCCQ, typ choroby ATTR (typ dziki vs. dziedziczna), klasę NYHA (I lub II vs. III), grupę wiekową (< 75 vs. ≥75 lat) oraz zlogarytmowane stężenie NT-proBNP. Dodatnia wartość różnicy średniej zmiany wyniku przemawia na korzyść wutrisyranu wobec placebo.

Wyniki w zakresie odsetka pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku KCCQ

W analizie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie, proporcja pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyników była liczbowo wyższa w grupie wutrisyranu w porównaniu z placebo w 21 z 23 komponentów KCCQ. Największą nominalną różnicę między wutrisyranem a placebo odnotowano dla: „przejścia 1 przecznicę po płaskim terenie” (69,6% vs. 57,8%), „odczuć dotyczących życia z niewydolnością serca” (78,0% vs. 67,0%) oraz

„zniechęcenia/przygnębienia z powodu niewydolności serca” (78,6% vs. 67,8%). Odsetek pacjentów z samą poprawą był liczbowo wyższy w grupie wutrisyranu niż w grupie placebo w większości komponentów KCCQ (por. Tab. 89).

Podobnie, w populacji monoterapii, odsetek pacjentów wykazujących poprawę lub utrzymanie wyników był liczbowo wyższy w grupie wutrisyranu w porównaniu z placebo w 21 z 23 komponentów KCCQ. W tej populacji odsetek pacjentów z samą poprawą był liczbowo wyższy w grupie wutrisyranu niż placebo we wszystkich komponentach KCCQ (por. Tab. 90).

Tab. 89. Odsetek pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku oraz z samą poprawą wyniku KCCQ w populacji ogólnej [Hamatani2026].

Komponent KCCQ ^a	Pacjenci z poprawą lub utrzymaniem od wartości wyjściowej do 30. miesiąca		Pacjenci z samą poprawą od wartości wyjściowej do 30. miesiąca	
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo
Przejsie 1 przecznicę po płaskim terenie	165 (69,6%)	130 (57,8%)	36 (15,2%)	20 (8,9%)
Odczucia dotyczące życia z niewydolnością serca	195 (78,0%)	156 (67,0%)	87 (34,8%)	60 (25,8%)
Zniechęcenie/przygnębienie związane z niewydolnością serca	198 (78,6%)	158 (67,8%)	75 (29,8%)	48 (20,6%)
Dokuczliwe zmęczenie	170 (67,7%)	136 (58,1%)	54 (21,5%)	52 (22,2%)
Odwiedzanie rodziny/znajomych poza domem	160 (75,8%)	130 (66,3%)	34 (16,1%)	18 (9,2%)
Wykonywanie prac domowych	147 (65,0%)	118 (55,7%)	54 (23,9%)	37 (17,5%)
Hobby, zajęcia rekreacyjne	156 (71,2%)	128 (62,4%)	62 (28,3%)	42 (20,5%)
Dokuczliwa duszność	184 (73,3%)	151 (65,1%)	72 (28,7%)	57 (24,6%)
Ograniczenia w cieszeniu się życiem	185 (73,7%)	153 (65,7%)	68 (27,1%)	44 (18,9%)
Wejście po schodach bez zatrzymania	154 (66,1%)	130 (58,6%)	54 (23,2%)	35 (15,8%)
Pośpiech lub bieganie truchtem	126 (64,3%)	109 (57,4%)	50 (25,5%)	33 (17,4%)
Prace w ogrodzie, prace domowe, noszenie zakupów	137 (59,8%)	116 (53,0%)	45 (19,7%)	41 (18,7%)
Częstość zmęczenia	155 (61,8%)	129 (55,1%)	59 (23,5%)	54 (23,1%)
Ubieranie się	196 (79,7%)	166 (73,5%)	23 (9,3%)	11 (4,9%)
Częstość obrzęków stóp/kostek/nóg	189 (75,3%)	164 (70,1%)	51 (20,3%)	41 (17,5%)
Dokuczliwość obrzęków stóp/kostek/nóg	198 (78,9%)	175 (75,1%)	31 (12,4%)	19 (8,2%)
Wiedza, jak postępować przy nasileniu niewydolności serca	209 (83,3%)	185 (79,7%)	85 (33,9%)	69 (29,7%)
Ograniczenie snu przez duszność	219 (87,3%)	197 (84,9%)	21 (8,4%)	14 (6,0%)

Komponent KCCQ ^a	Pacjenci z poprawą lub utrzymaniem od wartości wyjściowej do 30. miesiąca		Pacjenci z samą poprawą od wartości wyjściowej do 30. miesiąca	
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo
Częstość duszności	168 (66,9%)	152 (65,0%)	83 (33,1%)	67 (28,6%)
Zmiana objawów niewydolności serca	200 (79,7%)	184 (78,6%)	48 (19,1%)	37 (15,8%)
Kąpiel pod prysznicem/w wannie	194 (79,5%)	181 (78,7%)	19 (7,8%)	9 (3,9%)
Relacje intymne z bliskimi	85 (62,0%)	73 (64,0%)	23 (16,8%)	17 (14,9%)
Rozumienie objawów niewydolności serca	202 (80,5%)	203 (87,1%)	70 (27,9%)	58 (24,9%)

^a Uszeregowano od największej do najmniejszej różnicy w odsetku pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku między grupą wutrisyranu a placebo w 30. miesiącu.

Tab. 90. Odsetek pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku oraz z samą poprawą wyniku KCCQ w populacji monoterapii [Hamatani 2026].

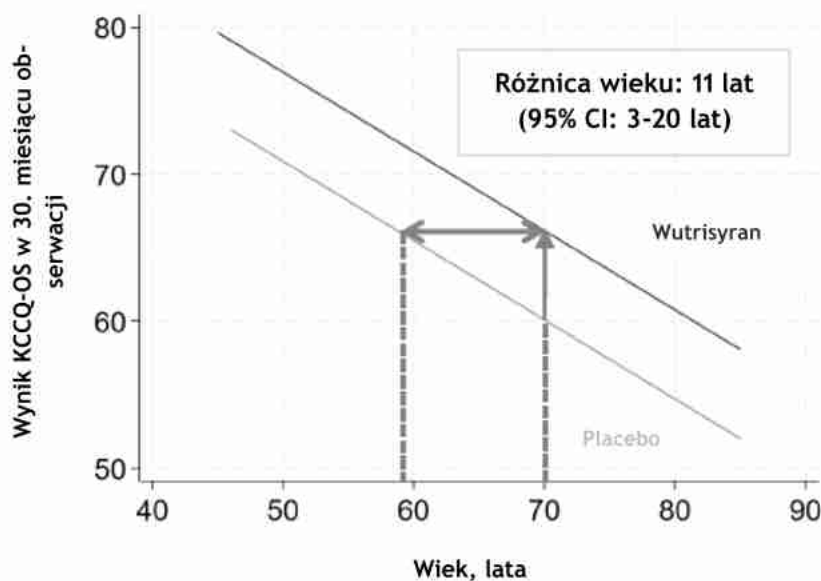
Komponent KCCQ ^a	Pacjenci z poprawą lub utrzymaniem od wartości wyjściowej do 30. miesiąca		Pacjenci z samą poprawą od wartości wyjściowej do 30. miesiąca	
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo
Przejście 1 przeczniccy po płaskim terenie	86 (68,3%)	59 (48,4%)	23 (18,3%)	7 (5,7%)
Odczucia dotyczące życia z niewydolnością serca	83 (66,9%)	59 (48,8%)	34 (27,4%)	19 (15,7%)
Zniechęcenie/przygnębienie związane z niewydolnością serca	110 (79,7%)	82 (62,6%)	56 (40,6%)	32 (24,4%)
Dokuczliwe zmęczenie	88 (73,3%)	65 (56,5%)	27 (22,5%)	11 (9,6%)
Odwiedzanie rodziny/znajomych poza domem	83 (69,7%)	62 (53,0%)	38 (31,9%)	20 (17,1%)
Wykonywanie prac domowych	103 (74,1%)	76 (58,0%)	45 (32,4%)	29 (22,1%)
Hobby, zajęcia rekreacyjne	101 (72,7%)	75 (57,3%)	44 (31,7%)	22 (16,8%)
Dokuczliwa duszność	107 (77,0%)	83 (63,4%)	29 (20,9%)	20 (15,3%)
Ograniczenia w cieszeniu się życiem	104 (77,6%)	82 (65,1%)	18 (13,4%)	6 (4,8%)
Wejście po schodach bez zatrzymywania	87 (62,6%)	66 (50,4%)	40 (28,8%)	30 (22,9%)
Pośpiech lub bieganie truchtem	108 (77,7%)	86 (65,6%)	43 (30,9%)	27 (20,6%)
Prace w ogrodzie, prace domowe, noszenie zakupów	89 (64,0%)	69 (52,7%)	36 (25,9%)	27 (20,6%)
Częstość zmęczenia	68 (55,3%)	55 (45,5%)	27 (22,0%)	23 (19,0%)

Komponent KCCQ ^a	Pacjenci z poprawą lub utrzymaniem od wartości wyjściowej do 30. miesiąca		Pacjenci z samą poprawą od wartości wyjściowej do 30. miesiąca	
	Wutrisyran	Placebo	Wutrisyran	Placebo
Ubieranie się	78 (62,4%)	65 (54,2%)	33 (26,4%)	19 (15,8%)
Częstość obrzęków stóp/kostek/nóg	91 (65,5%)	76 (58,0%)	49 (35,3%)	30 (22,9%)
Dokuczliwość obrzęków stóp/kostek/nóg	69 (61,6%)	59 (55,7%)	32 (28,6%)	17 (16,0%)
Wiedza, jak postępować przy nasileniu niewydolności serca	110 (79,1%)	98 (74,8%)	21 (15,1%)	10 (7,6%)
Ograniczenie snu przez duszność	102 (77,3%)	96 (73,8%)	17 (12,9%)	6 (4,6%)
Częstość duszności	44 (62,9%)	36 (61,0%)	11 (15,7%)	5 (8,5%)
Zmiana objawów niewydolności serca	113 (81,3%)	104 (79,4%)	58 (41,7%)	40 (30,5%)
Kąpiel pod prysznicem/w wannie	120 (86,3%)	112 (85,5%)	16 (11,5%)	11 (8,4%)
Relacje intymne z bliskimi	108 (77,7%)	103 (78,6%)	28 (20,1%)	21 (16,0%)
Rozumienie objawów niewydolności serca	109 (78,4%)	113 (86,3%)	47 (33,8%)	37 (28,2%)

^a Uszeregowano od największej do najmniejszej różnicy w odsetku pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku między grupą wutrisyranu a placebo w 30. miesiącu.

Analiza eksploracyjna

Wyniki analizy równoważności wieku zaprezentowano na Rys. 48. Analiza eksploracyjna wykazała, że wiek był odwrotnie skorelowany z wynikiem KCCQ-OS w 30. miesiącu, przy czym każdy dodatkowy rok życia odpowiadał spadkowi KCCQ-OS o 0,54 punktu. Zależność między wiekiem a KCCQ-OS w 30. miesiącu została zmodyfikowana przez wutrisyran w taki sposób, że szacunkowe wyniki KCCQ wyznaczone przez linię regresji w ramieniu wutrisyranu były zbliżone do wyników pacjentów w ramieniu placebo młodszych o 11 lat (95% CI: od 3 do 20 lat).



Opracowanie własne na podstawie Hamatani 2026

Rys. 48. Analiza równoważności wieku dla KCCQ-OSS w 30. miesiącu obserwacji [Hamatani 2026].

Podsumowanie

W ramach analizy Hamatani 2026 wykazano, że stosowanie wutrisyranu wiązało się z mniejszym pogorszeniem w zakresie większości komponentów kwestionariusza KCCQ w porównaniu z placebo, przy czym największe korzyści zaobserwowano w domenach związanych z ograniczeniami fizycznymi i jakością życia. Dodatkowo oszacowano, że ogólna wielkość korzyści w zakresie stanu zdrowia przy stosowaniu wutrisyranu odpowiada około 11-letniej różnicy w spadku wyników KCCQ-OSS związanym z wiekiem.

6.2.2 Tafamidis vs placebo

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (ATTR-ACT) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa tafamidis w porównaniu z placebo.

Oceniana w ramach badania interwencja – megluminian tafamidisu w dawce 80 mg odpowiada refundowanej aktualnie w ramach programu lekowego B.162 dawce 61 mg tafamidisu, co zostało udowodnione w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, krzyżowym badaniu Lockwood 2020 dotyczącym biorównoważności tych preparatów. W niniejszej analizie, z uwagi na brak badań dedykowanych tafamidisowi w dawce 61 mg zaprezentowano zatem dane dla megluminianu tafamidisu.

W badaniu ATTR-ACT przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowych:
 - hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny (przy czym przeszczep serca lub serca i wątroby bądź wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego serce uznano za zgon) i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych przy użyciu metody Finkelsteina-Schoenfelda,

- zgonu z dowolnej przyczyny,
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- Drugorzędowych:
 - zmiany wyniku 6-MWT w stosunku do wartości wyjściowej,
 - zmiany jakości życia ocenianej za pomocą KCCQ-OS w stosunku do wartości wyjściowej.

W badaniu ATTR-ACT zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności dla połączonych dawek megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) w porównaniu z placebo. Ze względu na brak szczegółowych danych liczbowych dotyczących skuteczności poszczególnych dawek leku, w poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla połączonych dawek megluminianu tafamidisu.

Przedstawione w kolejnych podrozdziałach wyniki badania ATTR-ACT zaczerpnięto z publikacji Maurer 2018.

6.2.2.1 Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

W badaniu ATTR-ACT dane dotyczące liczby zgonów z dowolnej przyczyny oraz częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo naczyniowych były porównywane metodą Finkelstein-Schoenfelda. W 30-miesięcznej analizie, gdzie hierarchicznie oceniano zgony z dowolnej przyczyny, a następnie częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, leczenie megluminianem tafamidisu osiągnęło istotnie statystycznie lepsze wyniki niż placebo.

Miarą efektu był współczynnik wygranych (WR, ang. *win ratio*) zdefiniowany jako stosunek liczby przypadków, w których pacjent przyjmujący megluminian tafamidisu osiągnął korzystniejszy wynik kliniczny do liczby przeciwnych przypadków. WR dla rozważanego porównania wyniósł WR=1,7, 95% CI=(1,26; 2,29) (por. Tab. 91).

Tab. 91. Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Horyzont, miesiące	WR (95% CI), p
Megluminian tafamidisu vs. placebo		
ATTR-ACT	30 miesięcy	1,70 (1,26; 2,29), p < 0,001

CI – przedział ufności; p – wartość p; WR – współczynnik wygranych.

6.2.2.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu ATTR-ACT wykazały, że megluminian tafamidisu był związany z niższą śmiertelnością (29,5%) niż placebo (42,9%). Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wykazały, że zmniejszenie liczby zgonów z dowolnej przyczyny zaobserwowano po około 18 miesiącach leczenia. Zgodnie z oceną badaczy w badaniu ATTR-ACT ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w grupie łączonej dawki megluminianu tafamidisu było istotnie statystycznie niższe niż obserwowane dla placebo [HR=0,70, 95% CI=(0,51; 0,96)] (por. Tab. 92).

Tab. 92. Zgon z dowolnej przyczyny.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, liczba zgonów n/N (%)	Komparator, liczba zgonów n/N (%)	HR (95% CI)
Megluminian tafamidisu vs. placebo				
ATTR-ACT	30 miesięcy	78/264 (29,5%)	76/177 (42,9%)	0,70 (0,51; 0,96)

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; p – wartość p.

6.2.2.1.2 Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu ATTR-ACT wykazały, że pacjenci stosujący megluminian tafamidisu byli poddawani mniejszej liczbie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych niż stosujący placebo (0,48 vs. 0,70 hospitalizacji/rok). Zgodnie z oceną badaczy w badaniu ATTR-ACT ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie łączonej megluminianu tafamidisu było istotnie statystycznie niższe niż obserwowane dla placebo [HR=0,68, 95% CI=(0,56; 0,81)] (por. Tab. 93).

Tab. 93. Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, liczba hospitalizacji z przyczyn CV (średnia/rok)	Komparator, liczba hospitalizacji z przyczyn CV (średnia/rok)	HR (95% CI)
megluminian tafamidisu vs. placebo				
ATTR-ACT	30 miesięcy	0,48	0,7	0,68 (0,56; 0,81)

CI – przedział ufności; CV – sercowo naczyniowy; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p.

6.2.2.2 Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu ATTR-ACT wykazały, że pacjenci stosujący megluminian tafamidisu osiągnęli statystycznie istotnie lepsze wyniki w zakresie zmiany dystansu w 6-MWT w porównaniu z placebo (średnia różnica obliczona metodą LS wyniosła 75,68 m [SE=9,24], p <0,001), przy czym różnice zaobserwowano po raz pierwszy w 6. miesiącu badania. (por. Tab. 94).

Tab. 94. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT.

Grupa	Horyzont, miesiące	Liczba pacjentów na początku badania, N	Wyniki na początku badania, metry (SD)	Liczba pacjentów po 30 miesiącach badania, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT metodą LS po 30 miesiącach badania, m (SE) ^a	Średnia różnica metodą LS (SE) ^b
Megluminian tafamidisu	30 miesięcy	264	350,55 (121,3)	155	-54,87 (4,86)	75,68 (9,24)

Grupa	Horyzont, miesiące	Liczba pacjentów na początku badania, N	Wyniki na początku badania, metry (SD)	Liczba pacjentów po 30 miesiącach badania, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT metodą LS po 30 miesiącach badania, m (SE) ^a	Średnia różnica metodą LS (SE) ^b
Placebo	30 miesięcy	177	353,26 (125,98)	70	-130 (9,71)	

^a Wartości odczytane z wykresu z publikacji Maurer 2018, za pomocą programu WebPlotDigitize v. 4.6.

^b Wartość zaczerpnięta z publikacji Maurer 2018.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; m – metry; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe.

6.2.2.3 Zmiana wyniku KCCQ-OS

Wyniki 30-miesięcznej analizy w badaniu ATTR-ACT wykazały przewagę megluminianu tafamidisu nad placebo w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza KCCQ-OS (średnia różnica obliczona metodą LS wyniosła 13,65 [SE=2,13], $p < 0,001$), przy czym różnice zaobserwowano po raz pierwszy w 6. miesiącu. (por. Tab. 95).

Tab. 95. Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS.

Grupa	Horyzont, miesiące	Liczba pacjentów na początku badania, N	Punktacja na początku badania, (SD)	Liczba pacjentów po 30 miesiącach badania, N	Średnia zmiana wyniku KCCQ-OS metodą LS po 30 miesiącach badania, punkty (SE) ^a	Średnia różnica metodą LS (SE) ^b
Megluminian tafamidisu	30 miesięcy	264	67,27 (21,36)	170	-7,15 (1,47)	13,65 (2,13)
Placebo	30 miesięcy	177	65,90 (21,74)	84	-20,88 (1,97)	

^a Wartości odczytane z wykresu z publikacji Maurer 2018, za pomocą programu WebPlotDigitize v. 4.6.

^b Wartość zaczerpnięta z publikacji Maurer 2018.

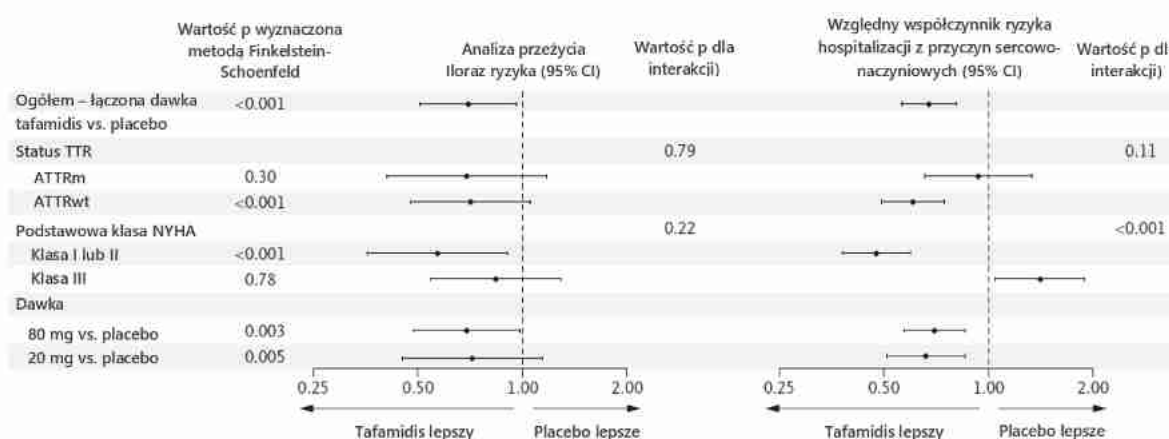
KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; LS – metoda najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; SD – odchylenie standardowe.

6.2.2.4 Wyniki w subpopulacjach

Dodatkowo w badaniu ATTR-ACT przedstawiono wyniki dla określonych w protokole badania subpopulacji, wyznaczonych ze względu na status TTR (ATTRwt vs. ATTRm), klasę NYHA (I lub II vs. III) i dawkę megluminianu tafamidisu (80 mg vs. 20 mg). Obliczeń w zakresie

pierwszorzędownego punktu końcowego (zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych) dokonano przy użyciu metody Finkelstein-Schoenfelda.

Wyniki 30-miesięcznej analizy (badanie ATTR-ACT) wykazały, że w przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego megluminian tafamidisu wykazywał lepsze wyniki w porównaniu z placebo. Wyjątek stanowiła podgrupa pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA, wśród których odsetek hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych był wyższy wśród pacjentów otrzymujących megluminian tafamidisu niż u pacjentów otrzymujących placebo.



Rys. 49. Wyniki ogólne i wyniki dla podgrup w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych metodą Finkelsteina-Schoenfelda.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Maurer 2018.

1			
1			
1			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

7 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim wutrisyranu z placebo u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w odnalezionym badaniu RCT – HELIOS-B.

7.1 Badanie HELIOS-B

Poniżej przedstawiono wyniki badania HELIOS-B, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania wutrisyranu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa pochodzą z załącznika do publikacji pełnotekstowej Fontana 2025a. Ponieważ autorzy badania nie raportowali wyników bezpieczeństwa dla populacji pacjentów otrzymujących monoterapię, w poniższym podrozdziale opisano wyniki dla całej populacji badanej.

7.1.1 Wyniki z analizy Fontana 2025a

Wyniki z badania HELIOS-B wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa wutrisyranu. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 158 pacjentów (48,5%) w grupie wutrisyranu i 194 (59,1%) pacjentów w grupie placebo [OR = 0,65, 95% CI = (0,48; 0,89), $p = 0,0063$]. Wyniki badania HELIOS-B wykazały zatem istotnie statystycznie niższą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u osób stosujących wutrisyran niż u osób stosujących placebo.

Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu HELIOS-B przedstawiono poniżej w Tab. 99. Wyniki z badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania:

- niewydolności serca
- upadku
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,

u osób stosujących wutrisyran niż u osób stosujących placebo zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

Nie stwierdzono istotnie statystycznie wyższej częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych w grupie wutrisyranu w porównaniu z grupą placebo.

Tab. 99. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu HELIOS-B w okresie podwójnego zaślepienia w całej populacji badanej

Kryterium	Ho-ry-zont cza-sowy	Inter-wencja, n/N (%)	Kompa-rator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
HELIOS-B, wutrisyran 25 mg vs placebo						
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	36 miesięcy	322/326 (98,8%)	323/328 (98,5%)	1,25 (0,33; 4,68), p = 0,7446	-	-
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥15% pacjentów w obu ramionach						
Niewydolność serca	36 miesięcy	101/326 (31,0%)	128/328 (39,0%)	0,70 (0,51; 0,97), p = 0,0314	-8,04 (-15,33; 0,76), p = 0,0305	12,43 NNH (6,52; 131,92) NNH
Covid-19	36 miesięcy	87/326 (26,7%)	99/328 (30,2%)	0,84 (0,60; 1,18), p = 0,3220	-	-
Migotanie przedsionków	36 miesięcy	69/326 (21,2%)	68/328 (20,7%)	1,03 (0,70; 1,50), p = 0,8915	-	-
Dna moczanowa	36 miesięcy	48/326 (14,7%)	51/328 (15,5%)	0,94 (0,61; 1,44), p = 0,7686	-	-
Duszność	36 miesięcy	43/326 (13,2%)	51/328 (15,5%)	0,83 (0,53; 1,28), p = 0,3904	-	-
Upadek	36 miesięcy	42/326 (12,9%)	69/328 (21,0%)	0,56 (0,37; 0,84), p = 0,0059	-8,15 (-13,87; 2,44), p = 0,0052	12,27 NNH (7,21; 41,04) NNH
Dowolne poważne zdarzenie niepożądane*	36 miesięcy	201/326 (61,7%)	220/328 (67,1%)	0,79 (0,57; 1,09), p = 0,1484	-	-
Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane*	36 miesięcy	158/326 (48,5%)	194/328 (59,1%)	0,65 (0,48; 0,89), p = 0,0063	-10,68 (-18,28; 3,08), p = 0,0059	9,36 NNH (5,47; 32,45) NNH
Poważne zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów w co najmniej jednej z grup						
Niewydolność serca	36 miesięcy	38/326 (11,7%)	57/328 (17,4%)	0,63 (0,40; 0,98), p = 0,0390	-5,72 (-11,10; -0,34), p = 0,0371	17,48 NNH (9,01; 293,29) NNH
Migotanie przedsionków	36 miesięcy	26/326 (8,0%)	20/328 (6,1%)	1,33 (0,73; 2,44), p = 0,3491	-	-
Ostra niewydolność serca	36 miesięcy	13/326 (4,0%)	18/328 (5,5%)	0,72 (0,34; 1,49), p = 0,3686	-	-

Kryterium	Ho- ry- zont cza- sowy	Inter- wencja, n/N (%)	Kompa- rator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zdarzenia niepożądane ze strony serca	36 mie- sięcy	227/326 (69,6%)	242/328 (73,8%)	0,81 (0,58; 1,15), p = 0,2392	-	-
Poważne zdarzenia niepożądane ze strony serca	36 mie- sięcy	116/326 (35,6%)	124/328 (37,8%)	0,91 (0,66; 1,25), p = 0,5556	-	-
Dowolne zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	36 mie- sięcy	10/326 (3,1%)	13/328 (4,0%)	0,77 (0,33; 1,77), p = 0,5351	-	-
Dowolne zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu †	36 mie- sięcy	49/326 (15,0%)	63/328 (19,2%)	0,74 (0,49; 1,12), p = 0,1572	-	-

*Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia, które doprowadziły do zgonu, zagrażały życiu, skutkowały hospitalizacją lub przedłużeniem hospitalizacji, powodowały trwałą lub klinicznie istotną niepełnosprawność lub ograniczenie, stanowiły wrodzoną anomalię lub wadę wrodzoną bądź zostały ocenione przez badaczy jako ważne zdarzenia medyczne. Wszystkie zdarzenia niepożądane (w tym poważne zdarzenia niepożądane) zostały ocenione pod względem ciężkości. Ciężkie zdarzenia zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane, w przypadku których zastosowano interwencję o charakterze poważniejszym niż minimalna, miejscowa lub nieinwazyjna; które miały poważny wpływ na ograniczenie codziennych czynności związanych z samoopieką; lub które mogły prowadzić do konsekwencji zagrażających życiu bądź do śmierci.

† Wszystkie śmiertelne, ciężkie zdarzenia niepożądane zostały opisane, niezależnie od klasyfikacji jako nagłe. Zgony, które wystąpiły po ostatniej wizycie kontrolnej w ramach badania lub po dacie odcięcia danych, nie zostały uwzględnione.

7.1.2 Wyniki z analizy Witteles 2025b

7.1.2.1 Metodologia

W pracy Witteles 2025b dokonano analizy bezpieczeństwa, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wutrisyranu w ramach badań HELIOS-A i HELIOS-B. Jako dane odniesienia, uwzględniono wyniki z zakresu bezpieczeństwa pacjentów z ramienia placebo badania HELIOS-B oraz z zewnętrznej grupy placebo z badania HELIOS-A. W przypadku pacjentów, którzy początkowo otrzymywali patisyran w badaniu HELIOS-A lub placebo w badaniu HELIOS-B, pod uwagę brano wyłącznie dane z okresu, w którym chorzy otrzymywali wutrisyran.

W badaniach HELIOS-A i HELIOS-B głównym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa była częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, definiowanych jako każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło lub uległo nasileniu w trakcie lub po pierwszej dawce wutrisyranu (do końca okresu działania leku) lub do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu albo zamknięcia bazy danych oraz każde zdarzenia ocenione przez badacza jako związane z leczeniem. Z kolei za poważne zdarzenie niepożądane uznawano każde zdarzenie medyczne, które skutkowało śmiercią, powodowało zagrożenie życia, wymagało hospitalizacji lub jej przedłużenia, prowadziło do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności/niezdolności do pracy, powodowało wadę wrodzoną lub defekt rozwojowy lub było zdarzeniem wymagającym interwencji medycznej, w celu zapobieżenia jednemu z wymienionych wyżej skutków.

Wyniki analizowano w kontekście pięciu głównych grup pacjentów. Byli to:

- pacjenci, którzy w jakimkolwiek momencie otrzymywali wutrisyran w badaniu HELIOS-A;
- pacjenci, którzy otrzymywali placebo w badaniu APOLLO (dane wykorzystano jako zewnętrzne ramię placebo w badaniu HELIOS-A);
- pacjenci, którzy w jakimkolwiek momencie otrzymywali wutrisyran w badaniu HELIOS-B;
- pacjenci, którzy otrzymywali placebo w badaniu HELIOS-B;
- grupa łączna obejmująca pacjentów, którzy w jakimkolwiek momencie otrzymywali wutrisyran w obu badaniach.

7.1.2.2 Wyniki

Do analizy włączono 707 pacjentów przyjmujących wutrisyran – 160 pacjentów z ATTR-PN z badania HELIOS-A oraz 547 pacjentów z ATTR-CM z badania HELIOS-B. Grupa HELIOS-B obejmowała 326 pacjentów z ramienia interwencji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wutrisyranu w okresie zaślepionej obserwacji oraz 221 pacjentów z ramienia placebo, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wutrisyranu w ramach otwartego badania przedłużonego. Grupa placebo w łącznej analizie bezpieczeństwa obejmowała 77 pacjentów z badania APOLLO oraz 328 pacjentów z badania HELIOS-B.

Łączna ekspozycja na wutrisyran została przedstawiona w poniższej tabeli. Mediana czasu ekspozycji wyniosła 33,4 miesiąca na jednego pacjenta, a skumulowana ekspozycja wyniosła 1 518,9 pacjentolat (PY).

Tab. 100. Ekspozycja na leczenie wutrisyranem [Witteles 2025b].

	HELIOS-A		HELIOS-B		Łączna grupa wutrisyranu ^b (n = 707)
	Wutrisyran (n = 160)	APOLLO placebo ^a (n = 77)	Wutrisyran ^b (n = 547)	Placebo (n = 328)	
Czas ekspozycji na leczenie, miesiące					
Średnia (SD)	40,4 (12,9)	15,0 (5,5)	21,5 (17,2)	30,1 (9,3)	25,8 (18,2)
Mediana (zakres)	44,3 (1,7-57,8)	18,6 (1,3-18,8)	19,3 (0,0-51,6)	33,8 (1,1-37,3)	33,4 (0,0-57,8)
Skumulowana ekspozycja, pacjentolata	539,2	96,1	979,7	822,4	1,518,9
Czas ekspozycji na leczenie, n (%)					
≥1 dzień	160 (100,0)	77 (100,0)	547 (100,0)	328 (100,0)	707 (100,0)
≥12 miesięcy	154 (96,3)	55 (71,4)	294 (53,7)	301 (91,8)	448 (63,4)
≥24 miesiące	138 (86,3)	—	267 (48,8)	262 (79,9)	405 (57,3)
≥36 miesięcy	111 (69,4)	—	183 (33,5)	63 (19,2)	294 (41,6)
≥48 miesięcy	62 (38,8)	—	4 (0,7)	—	66 (9,3)

^a Ramię placebo z badania APOLLO wykorzystano jako zewnętrzną grupę kontrolną w badaniu HELIOS-A.

^b Grupa wutrisyranu w badaniu HELIOS-B oraz łączna grupa wutrisyranu obejmuje 221 pacjentów, którzy pierwotnie otrzymywali placebo w badaniu HELIOS-B, a następnie otrzymywali wutrisyran w trakcie otwartego badania przedłużonego.

W łącznej grupie wutrisyranu zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 88,0% pacjentów – u 98,8% pacjentów w grupie wutrisyranu badania HELIOS-A oraz u 84,8% pacjentów w grupie wutrisyranu badania HELIOS-B. Po uwzględnieniu czasu ekspozycji na leczenie, wskaźniki zdarzeń niepożądanych wyniosły:

- 433,8 na 100 PY w łącznej grupie wutrisyranu,
- 403,6 na 100 PY w grupie wutrisyranu badania HELIOS-A,
- 450,4 na 100 PY w grupie wutrisyranu badania HELIOS-B.

Wskaźniki zdarzeń niepożądanych w grupach placebo wyniosły 1280,5 na 100 PY w grupie placebo z badania APOLLO i 553,1 na 100 PY w grupie placebo z badania HELIOS-B (por. Tab. 101).

W większości przypadków zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 38,8% pacjentów w grupie wutrisyranu badania HELIOS-A, 36,4% pacjentów w grupie wutrisyranu badania HELIOS-B oraz 36,9% w łącznej grupie interwencji (por. Tab. 101).

Wśród pacjentów leczonych wutrisyranem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub wycofania się z badania zgłoszono odpowiednio u 3,5% i 2,3% pacjentów w łącznej grupie interwencji (por. Tab. 102). W łącznej grupie wutrisyranu najczęściej zgłaszano:

- COVID-19 (21,1%; AER: 10,9 na 100 PY),
- niewydolność serca (19,8%; AER: 14,4 na 100 PY),
- migotanie przedsionków (14,7%; AER: 10,3 na 100 PY).

Wskaźniki AER dla niewydolności serca wynosiły 1,5 na 100 PY w grupie wutrisyranu badania HELIOS-A i 21,5 na 100 PY w grupie wutrisyranu badania HELIOS-B. W grupach placebo AER dla niewydolności serca wynosił 4,2 na 100 PY w badaniu APOLLO oraz 31,0 na 100 PY w badaniu HELIOS-B.⁸

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 46,8% pacjentów w łącznej grupie wutrisyranu (AER: 56,5 na 100 PY) (por. Tab. 101), przy czym 33,8% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia sklasyfikowanego jako ciężkie. Poważne zdarzenia niepożądane zakończone zgonem odnotowano u 9,4% pacjentów w grupie wutrisyranu badania HELIOS-A, 10,8% w grupie wutrisyranu badania HELIOS-B oraz 10,5% w łącznej grupie interwencji. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w łącznej grupie wutrisyranu były niewydolność serca (7,8%; SAER: 5,9 na 100 PY) oraz migotanie przedsionków (5,0%; SAER: 2,7 na 100 PY) (por. Tab. 102). Wartość AER dla niewydolności serca w grupach wutrisyranu wynosiła 0,7 na 100 PY w badaniu HELIOS-A i 8,7 na 100 PY w badaniu HELIOS-B. W grupach placebo AER wyniósł 2,1 i 11,4 na 100 PY, odpowiednio w badaniach APOLLO i HELIOS-B (por. Tab. 102).

W opracowaniu przedstawiono również analizę częstości zdarzeń niepożądanych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na układ, którego dotyczyło zdarzenie. W łącznej grupie wutrisyranu zdarzenia sercowe zgłoszono u 48,2% pacjentów (AER: 50,7 na 100 PY). W grupie wutrisyranu w badaniu HELIOS-A wskaźnik AER dla zdarzeń sercowych wynosił 23,6 na 100 PY, a w grupie placebo badania APOLLO 46,8 na 100 PY. W badaniu HELIOS-B wskaźnik AER wynosił 65,6 na 100 PY oraz 83,5 na 100 PY, odpowiednio w grupie interwencji i placebo (por. Tab. 103). W łącznej grupie wutrisyranu poważne zdarzenia sercowe zgłoszono u 23,6% pacjentów (AER: 18,2 na 100 PY). Najczęściej obserwowanymi poważnymi zdarzeniami sercowymi były: migotanie przedsionków, niewydolność serca i częstoskurcz komorowy. Żadne ze zdarzeń sercowych nie zostało uznane przez badaczy za związane z leczeniem wutrisyranem.

7.1.2.3 Podsumowanie

Analiza Witteles 2025b wykazała, że wutrisyran jest dobrze tolerowany i charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

⁸ Należy wziąć pod uwagę, iż badania HELIOS-A i HELIOS-B różniły się w zakresie badanej populacji. W badaniu HELIOS-A populację docelową stanowili pacjenci z polineuropatią, podczas gdy do badania HELIOS-B kwalifikowali się pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu ATTR.

Tab. 101. Podsumowanie wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych [Witteles 2025b].

	HELIOS-A			HELIOS-B			Łączna grupa wutrisyranu	
	Wutrisyran (n = 160; 539,2 PY)		APOLLO placebo ^a (n = 77; 96,1 PY)	Wutrisyran (n = 547; 979,7 PY)		Placebo (n = 328; 822,4 PY)	Wutrisyran (n = 707; 1518,9 PY)	
	n (%)	AER ^b	AER ^b	n (%)	AER ^b	AER ^b	n (%)	AER ^b
Zdarzenia niepożądane	158 (98,8)	403,6	1,280,5	464 (84,8)	450,4	553,1	622 (88,0)	433,8
Ciężkie zdarzenia niepożądane	62 (38,8)	27,8	91,5	199 (36,4)	47	62,6	261 (36,9)	40,2
Poważne zdarzenia niepożądane	77 (48,1)	38,6	103	254 (46,4)	66,3	76,5	331 (46,8)	56,5
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	14 (8,8)	2,6	15,6	11 (2,0)	1,3	2,2	25 (3,5)	1,8
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	14 (8,8)	2,6	11,4	2 (0,4)	0,2	1,1	16 (2,3)	1,1

^a Ramię placebo z badania APOLLO wykorzystano jako zewnętrzną grupę kontrolną w badaniu HELIOS-A.

^b Wskaźnik zdarzeń niepożądanych uwzględniający ekspozycję na leczenie obliczony jako liczba zdarzeń/pacjentolata x 100.

AER – wskaźnik zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event rate*)

Tab. 102. Najczęstsze zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia [Witteles 2025b].

HELIOS-A				HELIOS-B			Łączna grupa wutrisyranu	
Wutrisyran (n = 160; 539,2 PY)		APOLLO placebo ^a (n = 77; 96,1 PY)		Wutrisyran (n = 547; 979,7 PY)		Placebo (n = 328; 822,4 PY)	Wutrisyran (n = 707; 1518,9 PY)	
n (%)	AER ^b	AER ^b		n (%)	AER ^b	AER ^b	n (%)	AER ^b
<i>Zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% pacjentów leczonych wutrisyranem^c</i>								
COVID-19	47 (29,4)	10	0	102 (18,6)	11,3	13,3	149 (21,1)	10,9
Niewydolność serca	8 (5,0)	1,5	4,2	132 (24,1)	21,5	31	140 (19,8)	14,4
Migotanie przedsionków	17 (10,6)	4,6	7,3	87 (15,9)	13,4	11,2	104 (14,7)	10,3
Upadek	36 (22,5)	14,3	44,7	61 (11,2)	8,9	13,5	97 (13,7)	10,8
<i>Poważne zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów leczonych wutrisyranem^c</i>								
Niewydolność serca	4 (2,5)	0,7	2,1	51 (9,3)	8,7	11,4	55 (7,8)	5,9
Migotanie przedsionków	3 (1,9)	0,7	1	32 (5,9)	3,8	3,3	35 (5,0)	2,7
<i>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występujące u ≥0,5% pacjentów leczonych wutrisyranem^c</i>								
Niewydolność serca	1 (0,6)	0,2	1	5 (0,9)	0,5	0,1	6 (0,8)	0,4

^a Ramię placebo z badania APOLLO wykorzystano jako zewnętrzną grupę kontrolną w badaniu HELIOS-A.

^b Wskaźnik zdarzeń niepożądanych uwzględniający ekspozycję na leczenie obliczony jako liczba zdarzeń/pacjentolata x 100.

^c W łącznej grupie wutrisyranu.

AER – wskaźnik zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event rate*)

Tab. 103. Zdarzenia niepożądane podzielone ze względu na układy narządowe [Witteles 2025b].

	HELIOS-A			HELIOS-B			Łączna grupa wutrisyranu	
	Wutrisyran (n = 160; 539,2 PY)		APOLLO placebo ^a (n = 77; 96,1 PY)	Wutrisyran (n = 547; 979,7 PY)		Placebo (n = 328; 822,4 PY)	Wutrisyran (n = 707; 1518,9 PY)	
	n (%)	AER ^b	AER ^b	n (%)	AER ^b	AER ^b	n (%)	AER ^b
Zdarzenia sercowe ^c	58 (36,3)	23,6	46,8	283 (51,7)	65,6	83,5	341 (48,2)	50,7
Zdarzenia okulistyczne ^d	49 (30,6)	17,4	27,0	57 (10,4)	8,0	12,6	106 (15,0)	11,3
Zdarzenia wątrobowe ^e	20 (12,5)	6,3	7,3	69 (12,6)	10,8	10,9	89 (12,6)	9,2
Zdarzenia nerkowe ^f	11 (6,9)	2,8	13,5	66 (12,1)	8,2	9,7	77 (10,9)	6,3

^a Ramię placebo z badania APOLLO wykorzystano jako zewnętrzną grupę kontrolną w badaniu HELIOS-A.

^b Wskaźnik zdarzeń niepożądanych uwzględniający ekspozycję na leczenie obliczony jako liczba zdarzeń/pacjentolata x 100.

^c Zaburzenia sercowe wg *System Organ Class*

^d Zaburzenia związane z oczami wg *System Organ Class*

^e Zaburzenia przypisane do grupy „zaburzenia wątrobowe związane z leczeniem” wg MedDRA

^f Zaburzenia przypisane do grupy „ostra niewydolność nerek” wg MedDRA

AER – wskaźnik zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event rate*)

7.2 Badanie ATTR-ACT

W publikacji dotyczącej badania ATTR-ACT (Maurer 2018) zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania połączonych dawek megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) z placebo. Dodatkowo na stronie *clinicaltrials.gov* odnaleziono wyniki bezpieczeństwa z tego samego badania z uwzględnieniem podziału na dawki megluminianu tafamidisu. Ze względu na brak szczegółowych danych liczbowych dotyczących bezpieczeństwa poszczególnych dawek leku w badaniu ATTR-ACT w poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla połączonych dawek.

7.2.1 Wyniki Maurer 2018

Poniżej przedstawiono wyniki badania ATTR-ACT, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo.

Ze względu na dużą liczbę rozważanych rodzajów zdarzeń niepożądanych w zidentyfikowanym badaniu w niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 30% badanych.

Wyniki z badania ATTR-ACT wskazują na podobieństwo profili bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu i placebo. Autorzy raportują, że nie odnaleziono znaczącej różnicy w bezpieczeństwie dwóch dawek megluminianu tafamidisu. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia, miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego, a trwałe odstawienie megluminianu tafamidisu lub placebo w wyniku zdarzeń niepożądanych było mniej powszechne wśród pacjentów stosujących megluminian tafamidisu niż wśród stosujących placebo.

Wyniki z badania ATTR-ACT wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania:

- Zgonów z dowolnej przyczyny,
- Zaburzeń metabolizmu i odżywiania,
- Zaburzeń nerek i dróg moczowych,
- Zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

u osób stosujących placebo niż u osób stosujących megluminian tafamidisu zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

Tab. 104. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT.

Bada- nie	Punkt końcowy	Hory- zont, mie- siące	Interwen- cja, n/N, (%)	Kompara- tor, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ATTR- ACT	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
	≥1 zdarzeń nie- pożądanych	30 mie- sięcy	260/264 (98,5%)	175/177 (98,9%)	0,74 (0,13; 4,10), 0,7331	-0,39 (- 2,53; 1,76), 0,7247	259,60 NNT (56,86 NNH; 39,54 NNT)
	≥1 poważnych zdarzeń niepo- żądanych	30 mie- sięcy	199/264 (75,4%)	140/177 (79,1%)	0,81 (0,51; 1,28), 0,3646	-3,72 (- 11,65; 4,21), 0,3582	26,90 NNT (23,73 NNH; 8,59 NNT)
	≥1 ciężkich zda- rzeń niepożąd- anych	30 mie- sięcy	164/264 (62,1%)	114/177 (64,4%)	0,91 (0,61; 1,35), 0,6260	-2,29 (- 11,45; 6,88), 0,6250	43,75 NNT (14,54 NNH; 8,73 NNT)
	Zdarzenia niepożądane						
	Zgon z dowol- nej przyczyny*	30 mie- sięcy	78/264 (29,5%)	76/177 (42,9%)	0,56 (0,37; 0,83), 0,0040	-13,39 (- 22,53; 4,26), 0,0041	7,47 NNT (4,44; 23,49) NNT
	Choroby serca	30 mie- sięcy	185/264 (70,1%)	124/177 (70,1%)	1,00 (0,66; 1,52), 0,9965	0,02 (- 8,70; 8,74), 0,9965	5192,00 NNH (11,44 NNH; 11,49 NNT)
	Niewydolność serca	30 mie- sięcy	76/264 (28,8%)	60/177 (33,9%)	0,79 (0,52; 1,19), 0,2551	-5,11 (- 13,97; 3,75), 0,2581	19,57 NNT (26,68 NNH; 7,16 NNT)
	Zaburzenia żo- ładkowo-jeli- towe	30 mie- sięcy	135/264 (51,1%)	100/177 (56,5%)	0,81 (0,55; 1,18), 0,2690	-5,36 (- 14,83; 4,11), 0,2673	18,65 NNT (24,33 NNH; 6,74 NNT)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu poda- nia	30 mie- sięcy	143/264 (54,2%)	103/177 (58,2%)	0,85 (0,58; 1,25), 0,4043	-4,03 (- 13,46; 5,40), 0,4028	24,84 NNT (18,50 NNH; 7,43 NNT)
	Zakażenia i za- rażenia paso- żytnicze	30 mie- sięcy	165/264 (62,5%)	109/177 (61,6%)	1,04 (0,70; 1,44), 0,6260	0,92 (- 8,33; 10,17), 0,6250	108,92 NNH (9,84 NNH;

Bada- nie	Punkt końcowy	Hory- zont, mie- siące	Interwen- cja, n/N, (%)	Kompara- tor, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
					1,54), 0,8455	10,16), 0,8457	12,01 NNT)
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	30 mie- sięcy	107/264 (40,5%)	66/177 (37,3%)	1,15 (0,77; 1,70), 0,4944	3,24 (- 6,02; 12,51), 0,4928	30,84 NNH (8,00 NNH; 16,61 NNT)
	Badania (ang. investigations),	30 mie- sięcy	104/264 (39,4%)	85/177 (48,0%)	0,70 (0,48; 1,03), 0,0731	-8,63 (- 18,06; 0,80), 0,0729	11,59 NNT (124,86 NNH; 5,54 NNT)
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	30 mie- sięcy	119/264 (45,1%)	110/177 (62,1%)	0,50 (0,34; 0,74), 0,0005	-17,07 (- 26,40; -7,74), 0,0003	5,86 NNT (3,79; 12,92) NNT
	Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	30 mie- sięcy	129/264 (48,9%)	85/177 (48,0%)	1,03 (0,71; 1,51), 0,8625	0,84 (- 8,67; 10,36), 0,8625	118,90 NNH (9,66 NNH; 11,53 NNT)
	Zaburzenia układu nerwo- wego	30 mie- sięcy	121/264 (45,8%)	94/177 (53,1%)	0,75 (0,51; 1,09), 0,1345	-7,27 (- 16,77; 2,22), 0,1333	13,75 NNT (45,00 NNH; 5,96 NNT)
	Zaburzenia ne- rek i dróg mo- czowych	30 mie- sięcy	83/264 (31,4%)	74/177 (41,8%)	0,64 (0,43; 0,95), 0,0262	-10,37 (- 19,54; 1,19), 0,0268	9,64 NNT (5,12; 83,74) NNT
	Zaburzenia układu odde- chowego, klatki piersio- wej i śródpiers- cia	30 mie- sięcy	124/264 (47,0%)	111/177 (62,7%)	0,53 (0,36; 0,78), 0,0012	-15,74 (- 25,07; 6,41), 0,0009	6,35 NNT (3,99; 15,59) NNT

n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.2 Wyniki dostępne na stronie *clinicaltrials.gov*

Poniżej (por. Tab. 105) przedstawiono wyniki badania ATTR-ACT dostępne na stronie *clinicaltrials.gov*, gdzie porównywano bezpieczeństwo stosowania megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg w odniesieniu do osób przyjmujących placebo.

Ze względu na dużą liczbę rozważanych rodzajów zdarzeń niepożądanych w zidentyfikowanym badaniu oraz brak zdarzeń dotyczących powyżej 30% badanych w niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono punkty końcowe dotyczące co najmniej 15% badanych.

Wyniki dotyczące porównania subpopulacji pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w dawce 80 mg ze stosującymi placebo wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania:

- zgonu z dowolnej przyczyny,
- duszności,
- biegunki,
- nudności,
- wysięku opłucnowego,

u osób stosujących placebo niż u osób stosujących megluminian tafamidisu zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

Tab. 105. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów stosujących 80 mg megluminianu tafamidisu*.

Bada- nie	Punkt końcowy	Hory- zont, mie- siące	Inter- wen- cja, n/N, (%)	Kompa- rator, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ATTR- ACT	zgon z do- wolnej przy- czyny		49/176 (27,8%)	72/177 (40,7%)	0,56 (0,36; 0,88), 0,0114	-12,84 (- 22,65; -3,03), 0,0103	7,79 NNT (4,42; 33,03) NNT
	poważne						
	Ogółem	30 mie- sięcy	133/176 (75,6%)	140/177 (79,1%)	0,82 (0,50; 1,35), 0,4290	-3,53 (-12,26; 5,20), 0,4282	28,35 NNT (19,23 NNH; 8,16 NNT)
	Niewydol- ność serca	30 mie- sięcy	20/176 (11,4%)	33/177 (18,6%)	0,56 (0,31; 1,02), 0,0577	-7,28 (-14,69; 0,13), 0,0541	13,74 NNT (772,72 NNH; 6,81 NNT)
	Zastoi- nowa nie- wydolność serca	30 mie- sięcy	20/176 (11,4%)	32/177 (18,1%)	0,58 (0,32; 1,06), 0,0774	-6,72 (-14,07; 0,64), 0,0736	14,89 NNT (155,80 NNH; 7,11 NNT)
	Inne (nie licząc poważnych) zdarzeń niepożądanych						
	Ogółem	30 mie- sięcy	170/176 (96,6%)	171/177 (96,6%)	0,99 (0,31; 3,14), 0,9920	-0,02 (-3,80; 3,76), 0,9920	5192,00 NNT (26,58 NNH; 26,31 NNT)
	Oslabienie	30 mie- sięcy	38/176 (21,6%)	40/177 (22,6%)	0,94 (0,57; 1,56), 0,8195	-1,01 (-9,66; 7,65), 0,8195	99,21 NNT (13,08 NNH; 10,35 NNT)
	Zmęcze- nie	30 mie- sięcy	29/176 (16,5%)	33/177 (18,6%)	0,86 (0,50; 1,49), 0,5929	-2,17 (-10,10; 5,77), 0,5925	46,15 NNT (17,34 NNH; 9,90 NNT)
	Obrzęki obwo- dowe	30 mie- sięcy	29/176 (16,5%)	31/177 (17,5%)	0,93 (0,53; 1,62), 0,7954	-1,04 (-8,87; 6,80), 0,7954	96,45 NNT (14,71 NNH; 11,27 NNT)
	Migotanie przedsion- ków	30 mie- sięcy	28/176 (15,9%)	31/177 (17,5%)	0,89 (0,51; 1,56), 0,6862	-1,61 (-9,39; 6,18), 0,6860	62,30 NNT (16,19 NNH; 10,65 NNT)
	Ból koń- czyn	30 mie- sięcy	27/176 (15,3%)	20/177 (11,3%)	1,42 (0,77; 2,64), 0,2654	4,04 (-3,04; 11,12), 0,2631	24,74 NNH (8,99 NNH; 32,93 NNT)
	Duszność	30 mie- sięcy	27/176 (15,3%)	51/177 (28,8%)	0,45 (0,27; 0,76), 0,0026	-13,47 (- 22,01; -4,94), 0,0020	7,42 NNT (4,54; 20,26) NNT

Bada- nie	Punkt końcowy	Hory- zont, mie- siące	Inter- wen- cja, n/N, (%)	Kompa- rator, n/N, (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
	Biegunka	30 mie- sięcy	22/176 (12,5%)	39/177 (22,0%)	0,51 (0,29; 0,89), 0,0192	-9,53 (-17,35; -1,71), 0,0169	10,49 NNT (5,76; 58,36) NNT
	Nudności	30 mie- sięcy	20/176 (11,4%)	36/177 (20,3%)	0,50 (0,28; 0,91), 0,0226	-8,98 (-16,54; -1,42), 0,0200	11,14 NNT (6,05; 70,64) NNT
	Wysięk opłuc- nowy	30 mie- sięcy	12/176 (6,8%)	31/177 (17,5%)	0,34 (0,17; 0,70), 0,0030	-10,70 (- 17,42; -3,97), 0,0018	9,35 NNT (5,74; 25,18) NNT
	Zawroty głowy	30 mie- sięcy	25/176 (14,2%)	32/177 (18,1%)	0,75 (0,42; 1,33), 0,3236	-3,87 (-11,54; 3,79), 0,3218	25,81 NNT (26,39 NNH; 8,67 NNT)
	Kaszel	30 mie- sięcy	20/176 (11,4%)	30/177 (16,9%)	0,63 (0,34; 1,16), 0,1346	-5,59 (-12,83; 1,66), 0,1309	17,90 NNT (60,14 NNH; 7,79 NNT)
	Zaparcia	30 mie- sięcy	25/176 (14,2%)	30/177 (16,9%)	0,81 (0,46; 1,45), 0,4776	-2,74 (-10,30; 4,82), 0,4767	36,44 NNT (20,77 NNH; 9,70 NNT)
	Dna mo- czanowa	30 mie- sięcy	17/176 (9,7%)	29/177 (16,4%)	0,55 (0,29; 1,03), 0,0632	-6,73 (-13,71; 0,26), 0,0591	14,87 NNT (385,77 NNH; 7,29 NNT)
	Przewod- nienie	30 mie- sięcy	18/176 (10,2%)	27/177 (15,3%)	0,63 (0,33; 1,20), 0,1592	-5,03 (-11,96; 1,91), 0,1554	19,89 NNT (52,40 NNH; 8,36 NNT)

* wyniki pochodzą ze strony *clinicaltrials.gov* z datą odcięcia danych: 24.04.2019.

n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badania klinicznego bezpośrednio porównującego leczenie wutrisyranem i tafamidisem w podgrupie pacjentów w klasie czynnościowej NYHA I i II. W wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych, nie zidentyfikowano żadnego badania (trwającego lub planowanego), w którym wutrisyran byłby porównywany z interwencją inną niż placebo. W przypadku niniejszej analizy placebo jest właściwym komparatorem jedynie w przypadku pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III.

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego, nie zidentyfikowano badań skuteczności praktycznej wutrisyranu przeprowadzonych w populacji chorych na ATTR-CM, co wynika z niedawnego dopuszczenia do stosowania leku w analizowanym wskazaniu.

Kolejnym ograniczeniem, szczególnie istotnym w przypadku porównania pośredniego, jest znacząca heterogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Jak przedstawiono w rozdziale 4.2, między badaniami HELIOS-B oraz ATTR-ACT zidentyfikowano znaczące różnice w zakresie projektu badania oraz charakterystyki populacji. W szczególności należy zwrócić uwagę na rozbieżności struktury klas NYHA, odmienne okresy obserwacji w fazie randomizowanej oraz różnice w zakresie terapii podstawowej przyjmowanej przez pacjentów. Należy przypuszczać, iż nierównowaga charakterystyki populacji oraz przyjmowanej przez pacjentów terapii tła może wynikać ze znaczącego odstępu czasowego między realizacją obu badań i idącego za tym rozwoju diagnostyki i leczenia ATTR-CM.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż w badaniu HELIOS-B istniała możliwość rozpoczęcia terapii tafamidisem w trakcie przyjmowania wutrisyranu, co znacząco wpływa na niepewność porównania skuteczności monoterapii obiema interwencjami.

Jak podkreślono powyżej, w klasie czynnościowej NYHA III komparatorem dla wutrisyranu jest placebo, rozumiane jako stosowanie terapii podtrzymującej zgodnej z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. W klasie tej wybór interwencji i komparatora odpowiada projektowi badania HELIOS-B. Należy jednak zaznaczyć, że pacjenci w klasie NYHA III stanowili jedynie 5% i 9% populacji monoterapii, odpowiednio w ramieniu wutrisyranu i placebo. Dodatkowo, zgodnie z projektem badania, chorzy w klasie NYHA III oraz z ATTR w stadium 3 według klasyfikacji NAC (NT-proBNP >3000 pg/mL i eGFR <45 mL/min/1,73 m²) nie spełniali kryteriów włączenia do badania. Oznacza to, że możliwość wnioskowania na temat skuteczności terapii wutrisyranem w całej populacji pacjentów z klasą NYHA III jest ograniczona. Należy także podkreślić, iż mała liczebność grupy badanej związana jest ze zmniejszeniem mocy testów, co niekorzystnie wpływa na prawdopodobieństwo wykrycia istniejących efektów leczenia [Serdar 2020].

9 Dyskusja

9.1 Cel i metodyka analizy

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu wutrisyran (Amvuttra[®]) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach danych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library. Do opracowania włączono prace spełniające predefiniowane kryteria. Skuteczność eksperymentalną wutrisyranu oceniano w porównaniu do dwóch komparatorów:

- placebo w przypadku pacjentów z klasą czynnościową NYHA III,
- tafamidisu w klasach czynnościowych NYHA I-II.

W toku przeglądu nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio terapię wutrisyranem i tafamidisem, w związku z czym przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz danych, w celu odnalezienia badań pierwotnych oceniających skuteczność tafamidisu w porównaniu do placebo.

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR.

9.2 Wyniki przeglądu

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy 8 publikacji dotyczących jednego badania skuteczności eksperymentalnej wutrisyranu w populacji ATTR-CM (HELIOS-B) oraz 8 opracowań wtórnych. Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla komparatora, zidentyfikowano 6 publikacji opisujących jedno badanie kliniczne dotyczące skuteczności eksperymentalnej tafamidisu w docelowej populacji (ATTR-ACT).

9.2.1 Wyniki opracowań wtórnych

Wyniki opracowań wtórnych włączonych do analizy wskazują na wysoką skuteczność kliniczną terapii wutrisyranem wśród pacjentów z ATTR-CM, przy równoczesnym zachowaniu profilu bezpieczeństwa porównywalnego z placebo. Autorzy opracowań podkreślili, że stosowanie wutrisyranu wiąże się z wystąpieniem korzyści zdrowotnych w zakresie śmiertelności, częstości nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych, parametrów funkcjonalnymi i jakości życia. Odnaleziono jedno opracowanie (Prata 2025), w którym dokonano pośredniego porównania skuteczności terapii wutrisyranem i tafamidisem. W wyniku meta-analizy sieciowej nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności obu interwencji. Analogiczne wnioski wyciągnięto na podstawie meta-analizy sieciowej przeprowadzonej przez EAG, w ramach opracowania NICE 2025. Należy jednak podkreślić, iż porówna-

nie efektywności klinicznej wutrisyranu i tafamidisu nie stanowiło głównego celu badawczego w analizie Prata 2025, stąd porównanie pośrednie uwzględniło wyłącznie jeden punkt końcowy – śmiertelność z dowolnej przyczyny. Dodatkowo, jak wskazano w pracach ICER 2024 oraz Autherith 2025, pomiędzy badaniami HELIOS-B oraz ATTR-ACT istnieją znaczące niespójności w zakresie projektu badań oraz charakterystyki docelowej populacji. Heterogeniczność ta istotnie ogranicza wiarygodne porównanie skuteczności interwencji, co zostało szerzej omówione w dalszej części rozdziału.

Do oceny opracowań wtórnych włączono również trzy meta-analizy – Antonopoulos 2025, Facin 2025 i Piragine 2025 – w których dokonano oceny skuteczności terapii celowanych w leczeniu ATTR-CM, stosując przy tym analizę zbiorczą, w której pod uwagę brano wszystkie interwencje oraz analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na mechanizm działania preparatu. Analizy wskazują na brak istotnych różnic między stabilizatorami TTR i lekami wyciszającymi TTR w zakresie redukcji ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny. Wyniki w zakresie pozostałych punktów końcowych charakteryzują się ograniczoną użytecznością w kontekście niniejszego raportu, ponieważ w dużej mierze pomijają efekty terapii wutrisyranem, przede wszystkim w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (por. Tab. 27). Należy także zaznaczyć, że wymienione analizy były ukierunkowane na porównanie skuteczności klas terapeutycznych, co uniemożliwia wnioskowanie w kwestii względnej skuteczności wutrisyranu i tafamidisu.

9.2.2 Włączone badania pierwotne

W badaniu HELIOS-B oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wutrisyranem pacjentów z ATTR-CM. Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w dwóch populacjach – populacji przyjmującej monoterapię wutrisyranem oraz w populacji chorych przyjmujących równocześnie tafamidis. W badaniu porównywano działanie wutrisyranu w dawce 25 mg oraz placebo, podawanych podskórnie co 3 miesiące. W fazie randomizowanej badania wzięło udział 655 pacjentów w wieku od 18 do 85 lat (średnia wieku 76-77,5 lat w zależności od populacji i ramienia terapii). Około 40% uczestników w chwili przystąpienia do badania przyjmowało tafamidis. Większość pacjentów w badaniu stanowili mężczyźni (91-93% w zależności od populacji oraz ramienia terapii). U większości chorych rozpoznano amyloidozę typu dziukiego (87-89%), a w strukturze klas czynnościowych NYHA przeważała klasa II (NYHA I – 6-15%; NYHA II – 77-88%; NYHA III – 5-11%). Większość pacjentów kwalifikowała się do stadium 1 wg klasyfikacji NAC (NAC 1 – 58-70%; NAC 2 – 27-35%; NAC 3 – 3-8%) [Fontana 2025a].

Z kolei skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM analizowano w ramach badania ATTR-ACT. Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących tafamidis w dawce 80 mg, 20 mg lub placebo, w stosunku 2:1:2. Łącznie w badaniu wzięło udział 441 pacjentów w wieku od 18 do 90 lat (mediana wieku 74-75 lat w zależności od ramienia terapii). Odsetek mężczyzn w badaniu wynosił 91,3% w grupie tafamidisu i 88,7% w ramieniu placebo. Podobnie jak w badaniu HELIOS-B, większość pacjentów kwalifikowała się do klasy czynnościowej NYHA II, jednak odsetek pacjentów w klasie III był

wyższy w badaniu ATTR-ACT (29,5% w ramieniu tafamidisu, 35,6% w ramieniu placebo). Odsetek chorych z diagnozą ATTR typu dzikiego wyniósł 76,1% i 75,7%, odpowiednio w grupie tafamidisu i placebo [Maurer 2018].

9.3 Heterogeniczność badań klinicznych

Jak podkreślono w rozdziale 4.2, między badaniami HELIOS-B oraz ATTR-ACT zaobserwowano znaczące różnice w zakresie projektu badania oraz charakterystyki populacji. W badaniu HELIOS-B okres randomizowanej obserwacji był dłuższy niż w przypadku badania ATTR-ACT (36 miesięcy⁹ vs. 30 miesięcy). Zidentyfikowano również rozbieżności pod kątem otrzymywanej przez pacjentów terapii podstawowej. W szczególności należy zwrócić uwagę na możliwość rozpoczęcia leczenia tafamidisem przez pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do ramienia monoterapii wutrisyranem w badaniu HELIOS-B. Biorąc pod uwagę zakres niniejszej analizy, istotna jest również mała liczebność populacji pacjentów z klasą czynnościową NYHA III w tym badaniu.

Należy przypuszczać, że głównym źródłem heterogeniczności w zakresie charakterystyki populacji jest znaczący odstęp pomiędzy realizacją badań. W ciągu ostatniej dekady cechy kliniczne i rokowanie populacji pacjentów z ATTR-CM uległy znaczącej poprawie. Rozwój technik diagnostycznych, takich jak echokardiografia z oceną globalnego odkształcenia podłużnego, rezonans magnetyczny serca czy scyntygrafia kości, oraz zwiększenie świadomości lekarzy w zakresie tzw. czerwonych flag ATTR-CM, skutkuje wcześniejszym rozpoznawaniem choroby, a tym samym korzystniejszymi parametrami echokardiograficznymi, zarówno strukturalnymi, jak i czynnościowymi. Obecnie diagnostyka ATTR-CM opiera się głównie na metodach nieinwazyjnych, podczas gdy w okresie prowadzenia badania ATTR-ACT u większości pacjentów konieczne było przeprowadzenie biopsji endomiokardialnej, w celu potwierdzenia rozpoznania [Fontana 2025c].

W badaniu obserwacyjnym obejmującym pacjentów z National Amyloidosis Centre, u których w latach 2002-2021 podejrzewano ATTR-CM, wykazano stopniowy wzrost liczby skierowań do ośrodka specjalistycznego, z coraz większym udziałem pacjentów kierowanych już po wykonaniu scyntygrafii kości i rezonansu magnetycznego serca (w kolejnych okresach 5-letnich: 2% vs 34% vs 51% vs 55%, $p < 0,001$). Towarzyszył temu wzrost liczby rozpoznań ATTR-CM, głównie postaci dzikiej (w kolejnych okresach 5-letnich: 0% vs 54% vs 67% vs 66%, $p < 0,001$). Zaobserwowano również spadek mediany czasu trwania objawów przed rozpoznaniem z 36 miesięcy w latach 2002-2006 do 12 miesięcy w latach 2017-2021 ($p < 0,001$) oraz zwiększenie odsetka pacjentów z wczesnym stadium choroby w momencie diagnozy (stadium 1 NAC w kolejnych okresach 5-letnich: 34% vs 42% vs 44% vs 53%, $p < 0,001$) [Ioannou 2022].

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, należy uznać, iż rozbieżności w strukturze populacji pacjentów w badaniach HELIOS-B oraz ATTR-ACT stanowią odzwierciedlenie zwiększenia skuteczności diagnostyki ATTR-CM, jakie miało miejsce w okresie między badaniami.

⁹ W przypadku analizy zgonu z dowolnej przyczyny okres obserwacji randomizowanej osiągnął 42 miesiące.

9.4 Podsumowanie analizy skuteczności

W poniższych tabelach zaprezentowano podsumowanie wyników badań klinicznych HELIOS-B oraz ATTR-ACT, wraz z oznaczeniem istotności statystycznej. Wyniki badania HELIOS-B wskazują, że stosowanie wutrisiranu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM wykazuje wyższą skuteczność eksperymentalną niż standardowa opieka podtrzymująca (placebo). Zarówno w populacji monoterapii, jak i w populacji ogólnej, uzyskano istotne statystycznie wyniki w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, zgonu z dowolnej przyczyny, zmiany dystansu w 6-MWT, zmiany wyniku KCCQ-OS oraz poprawy lub utrzymania wyjściowej klasy czynnościowej NYHA. Należy zatem wnioskować, iż stosowanie wutrisiranu u pacjentów z ATTR-CM wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu i wystąpienia nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz z poprawą w zakresie jakości życia.

W przypadku analizy w podgrupach w badaniu HELIOS-B, dane wskazywały na przewagę wutrisiranu, jednak dla żadnego z analizowanych punktów końcowych wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Podczas interpretacji tej obserwacji, należy wziąć pod uwagę wpływ zmiany wielkości próby na moc statystyczną. Moc statystyczna, czyli prawdopodobieństwo odrzucenia fałszywej hipotezy zerowej, obliczana jest jako $1-B$, gdzie B oznacza prawdopodobieństwo błędu II rodzaju. W ujęciu praktycznym moc statystyczna oznacza zdolność do wykrycia prawdziwego efektu. Zwiększenie liczebności próby zmniejsza ryzyko błędu II rodzaju, a zatem zwiększa moc statystyczną [Serdar 2020]. Oznacza to, że brak istotności statystycznej analiz w podgrupach badania HELIOS-B, nie musi oznaczać braku efektu terapeutycznego w grupach wydzielonych na podstawie klas czynnościowych NYHA.

Należy zwrócić uwagę na odmienny sposób raportowania wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT. W pierwszym z wymienionych badań wyniki dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe zostały zaprezentowane jako iloraz ryzyka (HR). Z kolei w badaniu ATTR-ACT, wyniki dla hierarchicznej oceny zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zostały wyrażone w postaci współczynnika wygranych, zdefiniowanego jako stosunek liczby przypadków, w których pacjent przyjmujący tafamidis osiągnął korzystniejszy wynik kliniczny do liczby przeciwnych przypadków. W ramach analizy wrażliwości w badaniu HELIOS-B, przeprowadzono ocenę skuteczności w zakresie pierwszorzędowego punktu w sposób analogiczny do badania ATTR-ACT. W analizie tej współczynnik wygranych wyniósł 1,39 (95% CI: 1,09-1,78; $p = 0,009$) w całej populacji oraz 1,51 (95% CI: 1,11-2,05, $p = 0,009$) w populacji otrzymującej monoterapię [Fontana 2025a].

Tab. 106. Podsumowanie wyników badania HELIOS-B.

Punkt końcowy	Populacja monoterapii w badaniu HELIOS-B			Populacja ogólna w badaniu HELIOS-B		
	NYHA I-III ^a	NYHA I-II ^a	NYHA III ^b	NYHA I-III ^a	NYHA I-II ^a	NYHA III ^b
<i>Pierwszorzędowy</i>						
Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe	HR (95% CI) = 0,67 (0,49; 0,93)	HR (95% CI) = 0,73 (0,53; 1,02)	HR (95% CI) = 0,31 (0,09 - 1,02)	HR (95% CI) = 0,72 (0,56; 0,93)	HR (95% CI) = 0,73 (0,55; 0,96)	HR (95% CI) = 0,68 (0,33 - 1,41)
Zgon z dowolnej przyczyny	HR (95% CI) = 0,71 (0,47; 1,06)	b.d.	b.d.	HR (95% CI) = 0,69 (0,49; 0,98)	b.d.	b.d.
Nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe	RRR (95% CI) = 0,68 (0,53; 0,86)	b.d.	b.d.	RRR (95% CI) = 0,73 (0,61; 0,88)	b.d.	b.d.
<i>Drugorzędowe</i>						
Zgon z dowolnej przyczyny do 42 miesięcy	HR (95% CI) = 0,66 (0,44; 0,97)	HR (95% CI) = 0,70 (0,47; 1,06)	HR (95% CI) = 0,19 (0,02; 1,63)	HR (95% CI) = 0,65 (0,46; 0,90)	HR (95% CI) = 0,66 (0,47; 0,94)	HR (95% CI) = 0,58 (0,20; 1,69)
Zmiana dystansu w 6-MWT	Średnia różnica LS (95% CI) = 32,1 (14,0; 50,2)	b.d.	Średnia różnica LS (95% CI) = 72,2 (2,7; 141,7)	Średnia różnica LS (95% CI) = 26,5 (13,4; 39,6)	b.d.	Średnia różnica LS (95% CI) = 28,4 (-12,1; 68,9)
Zmiana wyniku KCCQ-OS	Średnia różnica LS (95% CI) = 8,7 (4,0; 13,4)	b.d.	Średnia różnica LS (95% CI) = 17,5 (-3,0; 37,9)	Średnia różnica LS (95% CI) = 5,8 (2,4; 9,2)	b.d.	Średnia różnica LS (95% CI) = 3,5 (-9,2; 16,3)
Poprawa lub utrzymanie wyjściowej klasy czynnościowej NYHA	Różnica p.p. = 12,5 (2,7; 22,2)	b.d.	b.d.	Różnica p.p. = 8,7 (1,3; 16,1)	b.d.	b.d.

^a Na podstawie Fontana 2025a.

^b Na podstawie Maurer 2025.

Kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne, a czerwonym nieistotne statystycznie, przy założeniu poziomu istotności wynoszącego 0,05.

Tab. 107. Podsumowanie wyników badania ATTR-ACT.

Punkt końcowy	Populacja w badaniu ATTR-ACT	
	NYHA I-III ^a	NYHA I-II ^a
<i>Pierwszorzędowy</i>		

Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	WR (95% CI) = 1,70 (1,26; 2,29)	b.d.
Zgon z dowolnej przyczyny	HR (95% CI) = 0,70 (0,51; 0,96)	HR (95% CI) = 0,57 (0,36; 0,91)
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	HR (95% CI) = 0,68 (0,56; 0,81)	RRR (95% CI) = 0,48 (0,38; 0,60)
<i>Drugorzędowe</i>		
Zmiana dystansu w 6-MWT	Średnia różnica LS (SE) = 75,68 (9,24)	b.d.
Zmiana wyniku KCCQ-OS	Średnia różnica LS (SE) = 13,65 (2,13)	b.d.

9.4.1 Porównanie skuteczności wutrisyranu i tafamidisu

9.4.2 Wyniki w zakresie jakości życia i sprawności funkcjonalnej

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników dla punktów końcowych związanych z jakością życia i sprawnością funkcjonalną w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, które nie zostały uwzględnione w porównaniu udostępnionym przez Zleceniodawcę. W obu badaniach wykazano statystycznie istotną przewagę aktywnego leczenia nad placebo. Warto podkreślić, że w badaniu HELIOS-B pacjenci uzyskali korzystniejsze wyniki początkowe, zarówno w zakresie dystansu przebytego podczas 6-MWT, jak i wyniku KCCQ-OS.

Tab. 108. Porównanie zmian wyników 6-MWT i KCCQ-OS w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT.

		HELIOS-B ^a			ATTR-ACT		
		Wartość początkowa w ramieniu wutrisyranu, średnia (SD)	Średnia zmiana wyniku obliczona metodą LS	Średnia różnica LS	Wartość początkowa w ramieniu tafamidisu, średnia (SD)	Średnia zmiana wyniku obliczona metodą LS	Średnia różnica LS
6-MWT, m	Wutrisyran lub tafamidis	362,7	-59,7	32,1	350,55	-54,87	75,68
	Placebo	372,8	-91,8		353,26	-130,66	
KCCQ-OS, punkty	Wutrisyran lub tafamidis	70,3	-10,8	8,7	67,274	-7,15	13,65
	Placebo	69,9	-19,5		65,898	-20,88	

Wszystkie wyniki dotyczą 30-miesięcznego okresu obserwacji.

^a Wyniki w populacji monoterapii.

Kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie.

W kontekście analizy wyników 6-MWT, należy zwrócić uwagę na pojęcie minimalnej różnicy istotnej klinicznie (ang. *minimal clinically important difference*; MCID). Koncepcja MCID została wprowadzona w 1989 roku, w celu oceny pacjentów z przewlekłymi chorobami serca i

płuc, aby zdefiniować najmniejszą różnicę w określonym mierniku wyników, którą pacjenci postrzegają jako korzystną. Należy zaznaczyć, że wartość MCID jest specyficzna dla danej choroby i zależna od parametrów demograficznych, w szczególności wieku. Oznacza to, że wartość MCID dla 6-MWT różni się w zależności od rodzaju schorzenia oraz cech pacjentów. Ze względu na różnice w charakterystyce populacji, wykorzystanie wartości MCID z badań poświęconych chorobom sercowo-płucnym do interpretacji wyników dla punktów końcowych w badaniach dotyczących ATTR-CM jest obarczone wysoką niepewnością [Fontana 2025c]. Dodatkowo warto podkreślić znaczącą rozbieżność między wartościami MCID raportowanymi w źródłach literaturowych. W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, wartość MCID dla 6-MWT została obliczona jako 30,1 m [Shoemaker 2013]. Z kolei w publikacji Berk 2025 analizie poddano wyniki 6-MWT uzyskane w badaniu APOLLO-B, w którym oceniano skuteczność eksperymentalną patisyranu w populacji ATTR-CM. W pracy tej wartość MCID została oszacowana na 6,9-7,8 m. Jak wykazano w przeglądzie systematyczny literatury Bohannon 2016, zmiana wyniku 6-MWT wynosząca od 14,0 do 30,5 m może być uznana za istotną klinicznie [Bohannon 2016].

Warto jednak podkreślić znaczenie 6-MWT w populacji pacjentów z ATTR-CM. W badaniu Ioannou 2024 wykazano, że wynik 6-MWT poniżej 350 m wiązał się z ponad dwukrotnie wyższym ryzykiem zgonu (HR = 2,15; 95% CI: 1,85-2,50; $p < 0,001$). Ponadto bezwzględne zmniejszenie wyniku testu o ponad 35 m i względne pogorszenie o ponad 5% w ciągu roku, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (odpowiednio HR = 1,80 oraz HR = 1,89). We wspomnianym powyżej badaniu Berk 2025 zaobserwowano, że spadek wyniku 6-MWT o 15 m względem wartości początkowej był istotnie związany z pogorszeniem w zakresie codziennych aktywności, takich jak wchodzenie po schodach, ubieranie się, szybki marsz czy przenoszenie zakupów.

Analiza wyników KCCQ-OS w badaniach klinicznych również związana jest niepewnością interpretacji. Jako główne wyzwania wymieniane są:

- określenie wartości granicznych dla kategorii stanu zdrowia,
- określenie kategorii i wartości granicznych wielkości zmian wyniku,
- ocena zmian w odniesieniu do wyjściowych wartości.

W źródłach literaturowych można odnaleźć odmienne podejścia do klasyfikacji wyjściowego stanu zdrowia pacjentów. Wybór kategorii oceny w badaniach jest spójny, jednak zaobserwować można różnice w kwestii wartości granicznych dla poszczególnych stanów. W badaniu EPHEBUS, obejmującym pacjentów z zawałem serca oraz dysfunkcją lewej komory i niewydolnością serca, dla stanów funkcjonalnych określonych jako słaby, przeciętny, dobry i bardzo dobry przyjęto progi punktowe wynoszące odpowiednio ≤ 25 , >25 do 50, >50 do 75 oraz >75 do 100. Analogiczny podział zastosowano również w przytaczanym wcześniej badaniu Berk 2025, dotyczącym pacjentów z ATTR-CM. Z kolei w badaniu PARAGON-HF progi punktowe oparto na wartościach kwartyli wyniku KCCQ-OS (59,1; 74,2; 86,5 oraz $>86,5$), a w badaniu DAPA-HF na wartościach tercylu ($\leq 65,6$; 65,7-87,5 oraz $>87,5$). Dodatkowo klinicznie istotne punkty odcięcia dla poszczególnych kategorii stanu funkcjonalnego mogą różnić się w zależności od analizowanego schorzenia oraz chorób współistniejących [Stogios 2021].

Kolejnym zagadnieniem wartym uwagi jest zdefiniowanie wartości minimalnej klinicznie istotnej zmiany (MCID) testu KCCQ-OS. W przypadku niewydolności serca, MCID najczęściej przyjmuje się jako zmianę wyniku o co najmniej 5 punktów. Kryterium to zostało zaadoptowane w badaniach klinicznych dotyczących ATTR-CM, jednak wartość prognostyczna zmian wyniku KCCQ-OS nie została dotychczas potwierdzona [Sheikh 2025]. W badaniu obejmującym 14 ośrodków, mającym na celu oszacowanie wartości progowych zmian wyniku KCCQ-OS, wskazano, że zasadne jest stosowanie progów 5, 10 i 20 punktów określających odpowiednio małe, umiarkowane i duże zmiany kliniczne [Spertus 2020]. Można także odnaleźć wytyczne wskazujące na zastosowanie progów 5, 10 i 22 punktów wzrostu wyniku oznaczających odpowiednio małą, umiarkowaną i dużą klinicznie istotną poprawę oraz progów 5, 17 i 25 punktów spadku wyniku dla analogicznych kategorii klinicznie istotnego pogorszenia stanu pacjenta [Stogios 2021].

Warto podkreślić, że coraz częściej zwraca się uwagę na niedokładności w interpretacji MCID w kontekście wyników badań klinicznych. Większość badań ocenia wpływ interwencji na stan zdrowia poprzez porównanie różnic w średnich wynikach między grupami. Konieczne jest zaznaczenie, że pojęcie MCID ma zastosowanie w porównywaniu wyników dla poszczególnych pacjentów, a nie w ocenie różnic międzygrupowych. W przypadku wystąpienia heterogeniczności rezultatów w danej grupie, co jest zjawiskiem powszechnym w badaniach klinicznych, uzyskujemy uśredniony wynik dla całej podgrupy, który nie obrazuje zakresu zaobserwowanych zmian. W celu zwiększenia możliwości interpretacji wyników w kontekście istotnych klinicznie zmian, zaleca się analizowanie rozkładu zmian wyników [Spertus 2020], co zaprezentowano w rozdziale 6.2.1.7.1.

Należy także zwrócić uwagę na kwestię zależności między raportowaną zmianą wyniku KCCQ-OS a jego początkową wartością. Istotne jest uwzględnienie pojęć efektu podłogi i sufitu, mówiących o tym, że potencjalny wzrost lub spadek odpowiedzi fizjologicznej lub psychologicznej po zastosowaniu interwencji jest ograniczony przez wielkość wartości wyjściowej. Rodzi to wątpliwość, jak definiować skuteczność terapii, gdy wyjściowy stan pacjenta określany jest jako słaby, umiarkowany, dobry lub bardzo dobry [Stogios 2021].

W kontekście niniejszej analizy warto zaznaczyć zależność między wynikami KCCQ-OS oraz klasą NYHA. W badaniu Tran 2020 zaobserwowano znaczną zmienność w kwestii przypisywania klasy NYHA pacjentom o zbliżonych wynikach KCCQ-OS w badaniach klinicznych. W opracowaniu wzięto pod uwagę trzy badania – KCCQINT (obserwacyjne), HF-ACTION (RCT) oraz TOPCAT (RCT). W poniższej tabeli zaprezentowano rozkład klas NYHA w badaniach w odniesieniu do wyników KCCQ-OS. W przypadku zakresu 60-79 punktów, w którym plasowałiby się pacjenci z badań HELIOS-B oraz ATTR-ACT, większość pacjentów kwalifikowana była do klasy czynnościowej NYHA II, a około 30% do klasy NYHA III [Tran 2020]. Zgodnie z publikacją Spertus 2020, około 85% pacjentów z wynikami 0-24 należy do klasy NYHA III lub IV, 60% pacjentów z wynikami 25-49 należy do klasy NYHA III, połowa pacjentów z wynikami 50-75 należy do klasy NYHA III, a połowa do klasy II, a spośród pacjentów z wynikami >75 ponad 80% należy do klasy NYHA I lub II. Jak widać, największą zmienność obserwuje się w grupie pacjentów z wynikami KCCQ-OS spójnymi z wynikami początkowymi w badaniach HELIOS-B oraz ATTR-ACT.

Tab. 109. Zależność między wynikiem KCCQ-OS a klasą NYHA [Tran 2020].

	KCCQ-OS, N (%)				
	0-39	40-59	60-79	80-100	Suma
KCCQINT					
NYHA I	1 (0,9)	6 (4,3)	13 (9,1)	39 (26,4)	59 (10,8)
NYHA II	23 (20)	49 (35)	74 (51,7)	81 (54,7)	227 (41,6)
NYHA III	75 (65,2)	77 (55)	51 (35,7)	28 (18,9)	231 (42,3)
NYHA IV	16 (13,9)	8 (5,7)	5 (3,5)	0 (0)	29 (5,3)
HF-ACTION					
NYHA II	75 (31)	263 (48,6)	464 (69,4)	548 (80,9)	1350 (63,4)
NYHA III	159 (65,7)	273 (50,5)	199 (29,7)	128 (18,9)	759 (35,7)
NYHA IV	8 (3,3)	5 (0,9)	6 (0,9)	1 (0,1)	20 (0,9)
TOPCAT					
NYHA I-II	181 (43,1)	259 (60,5)	342 (71,5)	340 (85,2)	1122 (65)
NYHA III-IV	239 (56,9)	169 (39,5)	136 (28,5)	59 (14,8)	603 (35)

9.5 Podsumowanie analizy bezpieczeństwa

Zarówno w przypadku wutrisyranu, jak i tafamidisu wyniki badań klinicznych wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. W badaniu HELIOS-B ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 158 pacjentów (48,5%) w grupie wutrisyranu i 194 (59,1%), co wskazuje na istotną statystycznie różnicę między interwencją a placebo w zakresie częstości występowania tych zdarzeń. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała, istotnej statystycznie, wyższej częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych w grupie wutrisyranu w porównaniu z grupą placebo.

Wyniki z badania ATTR-ACT, wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, u osób stosujących placebo niż u osób stosujących tafamidis. Należy jednak podkreślić, że możliwość porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących wutrisyran i tafamidis jest ograniczona, z uwagi na heterogeniczność populacji i projektu badania, w szczególności odmienny okres obserwacji – 36 miesięcy w badaniu HELIOS-B oraz 30 miesięcy w badaniu ATTR-ACT.

10 Wnioski

Skuteczność eksperymentalna wutrisyranu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM została udowodniona w randomizowanym badaniu klinicznym HELIOS-B. W porównaniu ze stosowaniem najlepszej opieki podtrzymującej, terapia wutrisyranem prowadzi do korzystniejszego rokowania w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny, częstości występowania nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz poprawy lub utrzymania wyjściowej klasy czynnościowej NYHA. Istotną statystycznie poprawę zaobserwować można także w zakresie dystansu przebytego podczas 6-MWT oraz wyników KCCQ-OS.

Do tej pory nie przeprowadzono badania porównującego bezpośrednio skuteczność wutrisyranu i tafamidisu w populacji docelowej. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki analizy bazującej wyłącznie na danych z badania HELIOS-B wskazują na przewagę terapii wutrisyranem nad tafamidisem.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że wutrisyran charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Zgodnie z niniejszym wnioskiem, produkt leczniczy Amvuttra® ma być stosowany u pacjentów z ATTR-CM z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III. Jak wykazano, leczenie wutrisyranem tej grupy pacjentów skutkuje zarówno wydłużeniem życia, jak i poprawą jego jakości. Należy podkreślić, że zgodnie z obowiązującym obecnie programem lekowym, tafamidis stanowi lek konkurencyjny dla wutrisyranu jedynie w podgrupie pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II. W przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, leczenie wutrisyranem stanowić będzie jedyną, ukierunkowaną na modyfikację choroby, opcję terapeutyczną dla pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III. Biorąc pod uwagę postępujący charakter ATTR-CM, udostępnienie celowanego leczenia pacjentom w wyższym stadium zaawansowania objawów jest klinicznie wskazane.

11 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych dla interwencji

Tab. 110. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 07.04.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	vutrisiran	131
#2	Amvuttra	10
#3	N07XX18	0
#4	#1 OR #2 OR #3	132
#5	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	2 302
#6	Cardiac amyloidosis	10 100
#7	Transthyretin-mediated amyloidosis	156
#8	attr-cm	585
#9	(ATTR AND CM)	691
#10	"cardiomyopathies"[Mesh]	122 866
#11	"Amyloidosis, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	0
#12	(Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy)	320 346
#13	Transthyretin Amyloidosis	3 008
#14	"Amyloidosis"[Mesh]	31 145
#15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	33 2261
#16	#4 AND #15	114

Tab. 111. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 07.04.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	vutrisiran	438
#2	Amvuttra	34
#3	N07XX18	0
#4	#1 OR #2 OR #3	438
#5	Transthyretin AND Amyloid AND Cardiomyopathy	4 138
#6	'ATTR CM'	1 322
#7	ATTR AND CM	1 607
#8	'Cardiomyopathy'/exp	294 654
#9	Amyloidosis AND 'Transthyretin-Related'	617

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#10	Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy	458 591
#11	Transthyretin AND Amyloidosis	10 973
#12	'amyloidosis' /exp	76 432
#13	transthyretin AND cardiac AND amyloidosis	6 378
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	565 783
#15	#4 AND #14	364

Tab. 112. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library– przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 07.04.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	vutrisiran	74
#2	Amvuttra	2
#3	N07XX18	0
#4	#1 OR #2 OR #3	74
#5	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	251
#6	attr-cm	158
#7	ATTR AND CM	174
#8	MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees	2 853
#9	Amyloidosis, Transthyretin-Related	4
#10	Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy	10 398
#11	Transthyretin Amyloidosis	422
#12	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	370
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	11 677
#14	#4 AND #13	73

12 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

12.1Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dotyczących wutrisyranu (por. Tab. 113).

Tab. 113. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Autherith 2025	Autherith M, Hauptmann L, Koschatko S, et al. Amyloid-Specific Medication in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome trials. <i>J Card Fail</i> . Published online August 30, 2025.
2.	Prata 2025	Prata AA, Katsuyama ES, Scardini PG, et al. The efficacy and safety of specific therapies for cardiac Transthyretin-mediated amyloidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> . 2025;25(1):296. Published 2025 Apr 18.
3.	Hellenbart 2025	Hellenbart EL, Ipema HJ, Rodriguez-Ziccardi MC, Krishna H, DiDomenico RJ. Disease-modifying therapies for amyloid transthyretin cardiomyopathy: Current and emerging medications. <i>Pharmacotherapy</i> . 2025;45(2):124-144.
4.	ICER 2024	Wasfy JH, Winn AN, Touchette DR, Nikitin D, Shah KK, Richardson M, Lee W, Kim S, Rind DM. Disease Modifying Therapies for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy; Final Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, October 21, 2024.
5.	Antonopoulos 2025	Antonopoulos A. S., Tsampras T., Terentes-Printzios D., Lazaros G. i in., Real-world effectiveness of targeted therapies in ATTR cardiomyopathy: A meta-analysis integrating population-based data, <i>ESC Heart Fail</i> , 12 (6): 4475-4485, 2025.
6.	Facin 2025	Facin L. C., Romeiro I. P. F., Sapahia K., Morais Baah i in., Disease-Modifying Therapies for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic review and Meta-Analysis, <i>Arq Bras Cardiol</i> , 122 (8): e20240830, 2025.
7.	Piragine 2025	Piragine E., Lucenteforte E., Veneziano S., Calderone V. i in., Drugs for transthyretin amyloidosis under the microscope: Survival, safety, and a meta-analysis with certainty of evidence assessment, <i>Pharmacological Research</i> , 221 2025.
8.	NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. Vutrisiran for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. Technology appraisal guidance. Reference number: TA1115.

12.2Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa wutrisyranu (por. Tab. 114).

Tab. 114. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – wutrisyran.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	Fontana 2025a	HELIOS-B	Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. <i>N Engl J Med.</i> 2025;392(1):33-44.
2.	Fontana 2025b		Fontana M, Maurer MS, Gillmore JD, et al. Outpatient Worsening Heart Failure in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy in the HELIOS-B Trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2025;85(7):753-761.
3.	Maurer 2025		Maurer MS, Witteles RM, Garcia-Pavia P, et al. Impact of Heart Failure Severity on Vutrisiran Efficacy in Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2025;85(20):1927-1939.
4.	Sheikh 2025a		Sheikh FH, Habib G, Tang WHW, Gillmore JD, et al. Impact of vutrisiran on functional capacity and quality of life in transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2025;85(20):1943-1955.
5.	Witteles 2025a		Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, et al. Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy: HELIOS-B. <i>J Am Coll Cardiol.</i> April 30, 2025.
6.	Sheikh 2025b		Sheikh A., Miao Z. M., Claggett B., Garcia-Pavia P. i in., Efficacy and safety of vutrisiran in transthyretin amyloid cardiomyopathy across the age spectrum: The HELIOS-B trial, <i>Eur J Heart Fail</i> , 27 (12): 2971-2978, 2025.
7.	Hamatani 2026		Hamatani Y., Claggett B. L., Vaduganathan M., Birkhoelzer S. i in., Effect of vutrisiran on components of health status in transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy: the HELIOS-B study, <i>Eur J Heart Fail</i> , 2026.
8.	Witteles 2025b	HELISO-B i HELIOS-A	Witteles RM, Garcia-Pavia P, Morbach C, et al. Vutrisiran in Transthyretin Amyloidosis: A Pooled Safety Analysis of HELIOS-A and HELIOS-B. <i>JACC Adv.</i> Published online August 22, 2025.

13 Aneks 3. Prace wykluczone

13.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych dotyczących wutrisyranu (por. Tab. 115).

Tab. 115. Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Benbrahim M, Norman K, Sanchorawala V, Siddiqi OK, Hughes D. A Review of Novel Agents and Clinical Considerations in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. J Cardiovasc Pharmacol. 2021;77(5):544-548.	Brak spełnienia kryteriów włączenia do analizy
2.	CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations, Vutrisiran (Amvuttra): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, 2024	Brak spełnienia kryteriów włączenia do analizy – niewłaściwa populacja
3.	Farooqui, A, Hameed, S, Uddin, S. et al. Nanotechnology To Treat Transthyretin Mediated Cardiac Amyloidosis. JACC. 2025 Apr, 85 (12_Supplement) 2803.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
4.	Ibrahim, S, Ozaeta, J, Allihien, S. et al. Cardiovascular Outcomes Of Targeted Therapies For Transthyretin-Associated Amyloid Cardiomyopathy. JACC. 2025 Apr, 85 (12_Supplement) 1466.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
5.	Llerena-Velastegui J, Zumbana-Podaneva K. Advances in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis: A Literature Review. Cardiol Res. 2024;15(4):211-222.	Brak spełnienia kryteriów włączenia do analizy – brak podania kryteriów wyszukiwania, brak wyodrębnienia wyników dla populacji z kardiomiopatią
6.	Nikitin D, Wasfy JH, Winn AN, et al. The effectiveness and value of disease-modifying therapies for transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Manag Care Spec Pharm. 2025;31(3):323-328. doi:10.18553/jmcp.2025.31.3.323	Niewłaściwy typ publikacji – podsumowanie raportu
7.	Saha S, Vij A, Nandyal S, Varma R, Kanitsoraphan C, Malhotra S. Improvement in measures of quality of life among patients receiving targeted therapy for ATTR amyloidosis: a meta-analysis of data from randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2025;85:1727.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
8.	Saha, S, Vij, A, Varma, R. et al. Lack Of Improvement In Cardiac Function Among Patients Receiving Targeted Therapy For Attr Amyloidosis: A Meta-Analysis Of Data From Randomized Controlled Trials. JACC. 2025 Apr, 85 (12_Supplement) 1726.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
9.	Yadav JD, Othee H, Chan KA, Man DC, Belliveau PP, Towle J. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-Current and Future Therapies. Ann Pharmacother. 2021;55(12):1502-1514.	Brak dostępu do pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
10.	Aguilar IK, Arias-Ruiz H, Alnsour S, Frishman WH, Aronow WS. Novel Therapeutic Mechanisms for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Cardiol Rev.</i> Published online July 31, 2025.	Brak spełnienia kryteriów włączenia – niewłaściwe punkty końcowe
11.	Tabassum S, Naeem F, Rakab MS, Minhas AMK, Daggubati R, Al-raies MC. Efficacy and safety of RNA interference therapeutics in transthyretin cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2025;55(7):e70049.	Niewłaściwy typ publikacji – list do redakcji
12.	Briasoulis A., Georgiopoulos G., Kourek C., Patras R. i in., Impact of disease-modifying therapies on imaging parameters in cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis, <i>Curr Probl Cardiol</i> , 51 (4): 103265, 2026.	Brak spełnienia kryteriów włączenia – niewłaściwe punkty końcowe
13.	Khalil I., Rafiqul Islam M., Turzo Rahman M. O. H. D., Abu Sayed M. D. i in., Optimizing treatment strategies for transthyretin amyloid cardiomyopathy: a comprehensive Bayesian network meta-analysis of disease-specific therapies, <i>European Heart Journal</i> , 46 2025.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
14.	Arrighini G. S., Queiroga F., Ho V. Q. T., Downes D. i in., RNA interference therapy in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, <i>European Heart Journal</i> , 46 2025.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
15.	Aimo A., Castiglione V., Emdin M., Lorenzoni V. i in., Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: a network meta-analysis, <i>Eur Heart J Open</i> , 5 (6): oeaf147, 2025. ¹⁰	Brak spełnienia kryteriów włączenia – brak przeglądu systematycznego

13.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dotyczących wutrisiranu (por. Tab. 116).

Tab. 116. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych – wutrisiran.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Garcia-Pavia P, Grogan M, Kale P, et al. Impact of vutrisiran on exploratory cardiac parameters in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2024;26(2):397-410.	Brak spełnienia kryteriów włączenia do analizy – niewłaściwa populacja
2.	Maurer SM, Berk LJ, Damy T, Sheikh F, et al. Exploratory analyses from HELIOS-B, a phase 3 study of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. <i>Arch Cardiovasc Dis.</i> 2025;118(1):S28.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

¹⁰ Analizę Aimo 2025 opisano w Aneksie 13.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
3.	Sheikh, F, Habib, G, Tang, W. et al. Maintenance Or Improvement Of Functional Capacity, Health Status, And Quality Of Life With Vutrisiran In Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy: Data From The Helios-B Study. JACC. 2025 Apr, 85 (12_Supplement) 1187.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
4.	Maurer MS, Witteles R, Sheikh FH, Duque DR, et al. Impact of baseline heart failure severity on efficacy of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy in the HELIOS-B trial: a subgroup analysis. J Am Coll Cardiol. 2025;85(12):1186.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
5.	Shilling, R, Karsten, V, Silliman, N. et al. Study Design And Rationale Of Helios-B: A Phase 3 Study To Evaluate The Clinical Efficacy And Safety Of Vutrisiran In Patients With Attr Amyloidosis With Cardiomyopathy. JACC. 2020 Mar, 75 (11_Supplement_1) 3579.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
6.	Mussinelli R, Garcia-Pavia P, Gillmore JD, Kale P, et al. HELIOS-A: 18-month exploratory cardiac results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Eur Heart J Suppl. 2022;24:K232.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
7.	Garcia-Pavia P, Gillmore JD, Kale P, Berk JL, et al. HELIOS-A: 18-month exploratory cardiac results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2023;15(1):31-32.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
8.	Omon NL. HELIOS-B: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR amyloidosis with cardiomyopathy). 2020. Accessed July 9, 2025	Niewłaściwy typ publikacji – wpis z rejestru badań klinicznych
9.	Remiche G, Adams D, Taylor MS, Plante-Bordeneuve V, et al. HELIOS-A: 9-month subgroup analyses and exploratory efficacy results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Acta Cardiol. 2022;77:14.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
10.	Jering K, Fontana M, Skali H, Bulwer B, et al. The relationship between cardiac structure, function, and clinical outcomes, and the impact of vutrisiran from the HELIOS-B trial. J Am Coll Cardiol. 2025;85(12):1184.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
11.	Lehker A, Mukherjee D. Vutrisiran for Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy. Curr Vasc Pharmacol. Published online April 17, 2025.	Niewłaściwy typ publikacji – edytoriał
12.	Merlini G. Vutrisiran for ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025;392(1):83-84.	Niewłaściwy typ publikacji – edytoriał
13.	Rubin EJ, Leopold J, Morrissey S. NEJM at ESC - Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025;392(1):e5.	Niewłaściwy typ publikacji – edytoriał
14.	Siddiqi OK, Ruberg FL, Gopal DM. Impact of Vutrisiran on Functional Capacity and Quality of Life in ATTR Cardiomyopathy: HELIOS-B Analysis. J Am Coll Cardiol. 2025;85(20):1956-1958.	Niewłaściwy typ publikacji – edytoriał

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
15.	Liu Y, Li H, Hu C, et al. A real-world pharmacovigilance analysis for transthyretin inhibitors: findings from the FDA adverse event reporting database. <i>Front Pharmacol.</i> 2024;15:1368244. Published 2024 May 30.	Brak spełnienia kryteriów włączenia do analizy – brak wyodrębnienia wyników dla populacji z kardiomiopatią
16.	Bither C, Fontana M, Maurer MS, Solomon SD, et al. Impact of vutrisiran on outpatient worsening heart failure in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy in the HELIOS-B trial. 2025;72:95-96.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
17.	An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy), 2024	Niewłaściwy typ publikacji – wpis z rejestru badań klinicznych
18.	HELIO-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy), 2019	Niewłaściwy typ publikacji – wpis z rejestru badań klinicznych
19.	Jering KS, Fontana M, Lairez O, et al. Effects of vutrisiran on cardiac structure and function in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy: secondary outcomes of the HELIOS-B trial. <i>Nat Med.</i> Published online August 6, 2025.	Brak spełnienia kryteriów włączenia – niewłaściwe punkty końcowe
20.	Maurer MS, Berk JL, Damy T, et al. Impact of Vutrisiran on Cardiac Biomarkers in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy From HELIOS-B. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2025;86(6):459-475.	Brak spełnienia kryteriów włączenia – niewłaściwe punkty końcowe
21.	Jering KS, Fontana M, Skali H, et al. Effects of Vutrisiran on Cardiac Function and Outcomes in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2025;86(6):444-455. doi:10.1016/j.jacc.2025.06.022	Brak spełnienia kryteriów włączenia – niewłaściwe punkty końcowe
22.	Razvi Y., Rauf M. U., Porcari A., Mansell J. i in., Efficacy of Suppression of Serum Transthyretin With Patisiran and Vutrisiran in Variant ATTR Amyloidosis: An Observational Crossover Study, <i>Circulation</i> , 153 (5): 364-366, 2026.	Niewłaściwy typ publikacji – list do redakcji
23.	Corazón Villanueva J.,García Sacristán A. A., Quality of life and effectiveness of vutrisiran as treatment for hereditary transthyretin amyloidosis, <i>Farm Hosp</i> , 2026.	Brak spełnienia kryteriów włączenia – niewłaściwa populacja
24.	Dunlap A. P., Frazier D.,Sims C., From Stabilization to Silencing: Assessing Adherence and Outcomes of Tafamidis and Vutrisiran in Patients with Cardiac Amyloidosis in a Rural Setting, 2025 ASHP Midyear Clinical Meeting, 83 S569, 2026.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
25.	Seals A. B., Papadimitriou L., Hall M. E.,Pomianowski P., Insight into transthyretin cardiac amyloidosis: a cohort analysis, <i>American Journal of the Medical Sciences</i> , 371 S322-S323, 2026.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
26.	Witteles R., Kristen A., Habib G., Azevedo O. i in., Outcomes of the HELIOS-B monotherapy population: A post hoc analysis censoring data following tafamidis initiation, <i>Archives of Cardiovascular Diseases</i> , 119 (1): S38-S39, 2026.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
27.	Witteles R., Garcia-Pavia P., Damy T., Grogan M. i in., Vutrisiran Reduces All-Cause Mortality, Cardiovascular Mortality, And Cardiovascular Events In Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Analysis From The HELIOS-B Trial, Journal of Cardiac Failure, 32 (1): 189, 2026.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
28.	Yilmaz A., Lozano-Bahamonde A., Lamblin N., Kitaoka H. i in., Vutrisiran reduces days lost to death and/or hospitalization versus placebo in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy in the HELIOS-B trial, European Heart Journal, 46 2025.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
29.	Garcia-Pavia P., Witteles R., Morbach C., Delgado D. i in., HELIOS-B: 12-month results from the open-label extension period of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy, European Heart Journal, 46 2025.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
30.	Obici L. P., Fontana M., Berk J., Gillmore J. i in., PRIMARY RESULTS from HELIOS-B, A PHASE 3 STUDY of VUTRISIRAN in PATIENTS with TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS with CARDIOMYOPATHY, Neurological Sciences, 45 S445, 2024.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
31.	Pernice H., Kneitz R., Wetzel P., Fiß G. i in., REAL-LIVE EVALUATION OF VUTRISIRAN TREATMENT IN A COHORT OF HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS PATIENTS, Journal of the Peripheral Nervous System, 29 S39-S40, 2024.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
32.	Fraix A., Algalarrondo V., Lairez O., Arnal M. i in., Impact of RNAi therapeutics on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin amyloidosis initially treated with stabilizers: A French real-world study, Arch Cardiovasc Dis, 2026. ¹¹	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji – brak wyodrębnienia wyników dla analizowanej interwencji
33.	Claggett B. L., Fontana M., Vaduganathan M., Hamatani Y. i in., Timing of Mortality Benefit in Outcomes Trials in Transthyretin Amyloidosis, J Am Coll Cardiol, 87 (5): 522-529, 2026. ¹²	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji – niewłaściwy typ analizy

¹¹ Analizę Fraix 2026 opisano w Aneksie 13.

¹² Analizę Claggett 2026 opisano w Aneksie 13.

14Aneks 4. Przegląd systematyczny dla komparatora

14.1 Metodyka

Przegląd systematyczny obejmował bazy danych:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdziale 14.2. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 17 kwietnia 2026 r.

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (KK i EK). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 17 kwietnia 2026 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono opracowania pierwotne spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III lub NYHA I-II;
- interwencja – tafamidis w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- komparator – placebo rozumiane jako stosowanie wyłącznie terapii podstawowej;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - skuteczność leczenia:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie:
 - złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefi-

niowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca),

- zgonu z dowolnej przyczyny,
- zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu,
- zmiany jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS),
- zmiany klasy NYHA;
- bezpieczeństwo:
 - dowolne zdarzenie niepożądane;
 - poważne zdarzenie niepożądane;
 - zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia;
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;
 - przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - do analizy bezpieczeństwa włączano kontrolowane badania kliniczne,
 - nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
 - publikacja w języku polskim lub angielskim.

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - badania obserwacyjne,
 - badania skuteczności praktycznej,
 - badania jednoramienne,
 - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;

- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

Ocena jakości badań została przeprowadzona w sposób analogiczny do przedstawionego w rozdziale 3.1.5.

14.2 Strategia przeszukiwania baz danych dla komparatora

W strategii wyszukiwania dla tafamidisu uwzględniono filtry umożliwiające zawężenie wyników do opracowań dotyczących wyłącznie badań klinicznych. Informacje o zastosowanych filtrach przedstawiono w odpowiednich tabelach.

Tab. 117. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania 17.04.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	tafamidis	811
#2	Vyndamax	812
#3	Vyndaqel	812
#4	FX1006A	812
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	813
#6	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	2316
#7	attr-cm	590
#8	ATTR AND CM	696
#9	"cardiomyopathies"[Mesh]	122954
#10	"Amyloidosis, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	0
#11	Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy	320810
#12	Transthyretin Amyloidosis	3022
#13	"Amyloidosis"[Mesh]	31178
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	332779
#15	#5 AND #14	787
#16	Filtry: Clinical Study, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial	60

Tab. 118. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania 17.04.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	tafamidis	2542
#2	Vyndamax	40
#3	Vyndaqel	119
#4	FX1006A	14
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2545
#6	Transthyretin AND Amyloid AND Cardiomyopathy	4165
#7	'ATTR CM'	1340
#8	ATTR AND CM	1625
#9	'Cardiomyopathy' /exp	295133
#10	Amyloidosis AND 'Transthyretin-Related'	618
#11	Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy	459418
#12	Transthyretin AND Amyloidosis	11008
#13	'amyloidosis' /exp	76610
#14	transthyretin AND cardiac AND amyloidosis	6402
#15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	566789
#16	#5 AND #15	2399
#17	Filtry: clinical trial, randomized controlled trial oraz article, clinical trial	103

Tab. 119. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania 17.04.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	tafamidis	196
#2	Vyndamax	2
#3	Vyndaqel	6
#4	FX1006A	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	196
#6	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	251
#7	attr-cm	158
#8	(ATTR AND CM)	174
#9	MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees	2853
#10	Amyloidosis, Transthyretin-Related	4
#11	Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy	10399

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#12	Transthyretin Amyloidosis	422
#13	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	370
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	11678
#15	#5 AND #14	179
#16	Filtry: Trials	178

14.3 Włączone opracowania pierwotne

Poniżej przedstawiono zestawienie publikacji włączonych do przeglądu opracowań pierwotnych dla tafamidisu, stanowiącego jeden z komparatorów w niniejszej analizie. Odnaleziono jedno badanie kliniczne – ATTR-ACT.

Tab. 120. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – tafamidis.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	Damy 2021	ATTR-ACT	Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2021;23(2):277-285.
2.	Hanna 2021		Hanna M, Damy T, Grogan M, et al. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). <i>Am J Cardiol.</i> 2021;141:98-105.
3.	Maurer 2018		Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>N Engl J Med.</i> 2018;379(11):1007-1016.
4.	Miller 2021		Miller AB, Januzzi JL, O'Neill BJ, et al. Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT]). <i>Am J Cardiol.</i> 2021;148:146-150.
5.	Sperry 2023		Sperry BW, Hanna M, Maurer MS, et al. Association of Tafamidis With Health Status in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2023;8(3):275-280.
6.	Vong 2021		Vong C, Boucher M, Riley S, Harnisch LO. Modeling of Survival and Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalization in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated with Tafamidis. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2021;21(5):535-543.

14.4 Wykluczone opracowania pierwotne

Poniżej przedstawiono zestawienie publikacji wykluczonych z przeglądu opracowań pierwotnych dla tafamidisu, stanowiącego jeden z komparatorów w niniejszej analizie. W tabeli opisano również przyczyny wykluczenia.

Tab. 121. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych – tafamidis.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Efficacy of Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the ATTR-ACT Trial, <i>Heart & lung</i> , 48 (5): 470, 2019	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
2.	Berk J, Damy T, Drachman B, Elliott P, et al. Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy in the ATTR-ACT trial. <i>Heart Lung</i> . 2020;49(2):209-210.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
3.	Coelho T, Maia L, Martins da Silva A, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis (Fx-1006A): a first-in-class disease-modifying therapy for transthyretin familial amyloid. <i>Amyloid</i> . 2010;17(Suppl 1):75-76.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
4.	Damy T, Elliott P, Gundapaneni B, See Tai S, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>Eur Heart J</i> . 2020;41(Suppl 2):2142.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
5.	Damy T, Angeli FS, Wang R, Maurer MS, et al. Long-term all-cause and cardiovascular-related mortality in patients with ATTR-CM treated with continuous tafamidis vs placebo to tafamidis by NAC stage at baseline. <i>Eur Heart J</i> . 2024;45.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
6.	Damy T, Wang R, Maurer MS, Gillmore JD, Fontana M. Long-term efficacy of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy by National Amyloidosis Centre stage. <i>Eur J Heart Fail</i> . Published online June 9, 2025.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – nieodpowiedni podział na subpopulacje
7.	Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, et al. Interim analysis of data from a long-term, extension trial of tafamidis meglumine in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>Eur Heart J</i> . 2019;40:645.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
8.	Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Circ Heart Fail</i> . 2022;15(1):e008193.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – nieodpowiedni komparator
9.	Elliott P, Gundapaneni B, Sultan MB, Ines M, et al. Improved survival with around 5 years of continuous tafamidis treatment among patients with NYHA class III transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2022;24:98.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
10.	Elliott P, Gundapaneni B, Sultan MB, Ines M, Garcia-Pavia P. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2023;25(11):2060-2064.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – nieodpowiedni komparator

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
11.	Grogan M, Witteles R, Shah SJ, Schwartz JH, et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary or wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: further results from the ATTR-ACT trial. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2019;38(4):S204.	Brak dostępu do pełnego tekstu
12.	Grogan M, Davis MK, Crespo-Leiro MG, et al. Effect of long-term tafamidis treatment on health-related quality of life in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2024;26(3):612-615.	Niewłaściwy typ publikacji – skrócony raport
13.	Hanna M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson TA, et al. Tafamidis reduced the decline in health-related quality of life in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). <i>J Card Fail</i> . 2019;25(8):S7.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
14.	Hanna M, Damy T, Garcia-Pavia P, Judge DP, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). <i>J Card Fail</i> . 2019;25(8):S77-S78.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
15.	Hanna M, Fine N, Stewart M, Gundapaneni B, et al. Functional capacity, health-related quality-of-life and cardiac biomarker improvement with tafamidis in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). <i>J Card Fail</i> . 2020;26(10):S65.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
16.	Hanna MA, Fine N, Gundapaneni B, Sultan MB, et al. Improvement in measures of disease progression with tafamidis in the tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial (ATTR-ACT). <i>Circulation</i> . 2021;144(Suppl 1).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
17.	Hanna MA, Angeli F, Zhang R. Tafamidis 80 mg is more likely to improve disease measures than placebo in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2024;83(13):410.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
18.	Hoffman JE, Gundapaneni B, Sultan MB, Elliott P. Five-year survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>J Card Fail</i> . 2022;28(5):S102.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
19.	Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of data from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) further highlights the survival benefit of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>J Card Fail</i> . 2019;25(8):S76.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
20.	Li H, Rozenbaum MH, Casey M, Sultan M. Estimating treatment effect of tafamidis on hospitalisation in NYHA class III ATTR-CM patients in the presence of death using principal stratification. <i>Eur Heart J</i> . 2021;42(Suppl 1):829.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
21.	Li H, Rozenbaum M, Casey M, Sultan MB. Estimating the effect of tafamidis on cardiovascular-related hospitalization in NYHA class III patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the presence of death. <i>Cardiology</i> . 2022;147(4):398-405.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – niewłaściwa populacja
22.	Maurer MS, Adler E, Gundapaneni B, Sultan MB, et al. Efficacy of tafamidis by baseline 6-minute walk test distance in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). <i>J Card Fail</i> . 2020;26(10):S10.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
23.	Miller AB, Januzzi J, O'Neill BJ, Gundapaneni B, et al. Causes of cardiovascular hospitalization and death in the Tafamidis in Transthyretin	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT). J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):692.	
24.	Patel J, Elliott P, Gundapaneni B, Li B, et al. Long-term survival benefit of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Card Fail. 2020;26(10):S64-S65.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
25.	Garcia-Pavia P, Witteles R, Hanna MA, Damy T, et al. Disease stabilization in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy during the first year of tafamidis treatment. J Am Coll Cardiol. 2025;85(12):1338.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
26.	Rapezzi C, Kristen AV, Gundapaneni B, Sultan MB, et al. Benefits of tafamidis in patients with advanced transthyretin amyloid cardiomyopathy. Eur Heart J. 2020;41(Suppl 2):2115.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
27.	Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: further analyses from ATTR-ACT. JACC Heart Fail. 2021;9(2):115-123.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – niewłaściwy podział na subpopulacje
28.	Rozenbaum MH, Garcia A, Grima D, Tran D, et al. Health impact of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: an analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the open-label long-term extension studies. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022;8(5):529-538.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – niewłaściwy typ analizy (modelowanie Markova)
29.	Rozenbaum MH, Tran D, Bhambri R, Nativi-Nicolau J. Annual cardiovascular-related hospitalization days avoided with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22(4):445-450.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – niewłaściwe punkty końcowe
30.	Rozenbaum M, Tran D, Bhambri R, Nicolau JN. Annual cardiovascular-related hospitalization days avoided with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. J Card Fail. 2022;28(5):S91.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
31.	Shah SJ, Gundapaneni B, Sultan MB, Merlini G. Survival benefit with higher dose tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. Circulation. 2020;142(Suppl 3).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
32.	Shah SJ, Fine N, Garcia-Pavia P, Klein AL, et al. Effect of tafamidis on cardiac function in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a post hoc analysis of the ATTR-ACT randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2024;9(1):25-34.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – niewłaściwy podział na subpopulacje
33.	Sperry BW, Hanna MA, Nativi-Nicolau J, Maurer MS, et al. Health status in patients with ATTR cardiac amyloidosis receiving tafamidis: responder analyses from ATTR-ACT. J Am Coll Cardiol. 2022;79(9):304.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
34.	Steafano L, Skaistis J, George J. The effect of tafamidis on vascular and arrhythmic events in cardiac amyloidosis: a post-hoc analysis of the transthyretin amyloidosis cardiomyopathy clinical trial (ATTR-ACT). J Am Coll Cardiol. 2025;85(12):1611.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

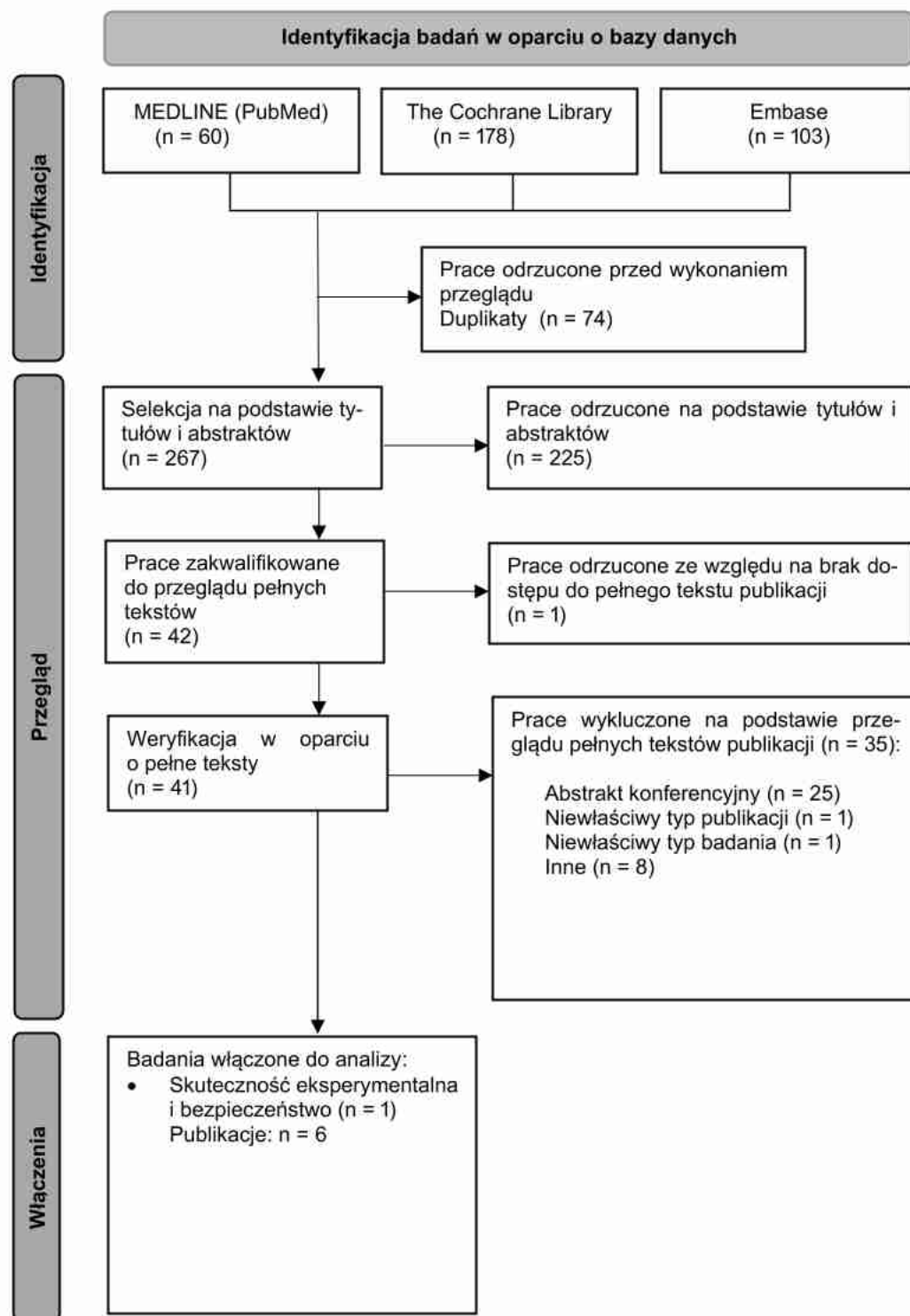
Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
35.	Damy T., Witteles R., Shah S., Cappelli F. i in., Tafamidis treatment significantly reduces the risk of recurrent cardiovascular-related hospitalisation in patients with early stage transthyretin amyloid cardiomyopathy, <i>European heart journal</i> , 46 2025.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
36.	Zlibut A., Bietenbeck M., Akyol N., Vehof V. i in., CMR-based assessment of long-term effects of tafamidis in patients with cardiac transthyretin amyloidosis, <i>Clin Res Cardiol</i> , 115 (5): 785-794, 2026.	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy – niewłaściwy typ badania

14.5 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

14.5.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W przeglądzie systematycznym opracowań pierwotnych dla tafamidisu oceniono wstępnie 341 abstraktów. Po wykluczeniu 74 powtórzeń oraz selekcji pod kątem tytułów i abstraktów zidentyfikowano 41 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdział 14.1). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 35 prace zostały wykluczone z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 6 publikacji opisujących 1 badanie – ATTR-ACT. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 14.3 i 14.4. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 50. Charakterystykę zidentyfikowanego badania oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.



Rys. 50. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora.

14.5.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 122) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 123). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz 46 badań, które wykluczono ze względu na niewłaściwą populację, nieprawidłowe dawkowanie leku, niewłaściwy typ badania oraz brak dostępnych wyników badań.

Tab. 122. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 17.04.2026 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT01994889	Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-ACT)	wyniki dostępne	badanie zakończone	ATTR-ACT
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT06393465	Real-World Effectiveness of High-Dose Tafamidis on Neurologic Disease Progression in Mixed-Phenotype Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	brak wyników	badanie zakończone	—
2.	NCT06086353	A Study to Learn About Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) in India	brak wyników	badanie zakończone	—
3.	NCT06321523	A Study to Learn About the Study Medicine Called Tafamidis 61mg in People Diagnosed With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)	brak wyników	badanie zakończone	—
4.	NCT04108091	Vyndaqel Capsules Special Investigation (ATTR-CM)	brak wyników	badanie zakończone	—
5.	NCT06465810	Non-interventional Study of Patients With Transthyretin (ATTR) Amyloidosis	brak wyników	rekrutacja uczestników	MaesTTRo
6.	NCT04801329	Korean Post-marketing Surveillance Vyndamax® Capsules for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	brak wyników	aktywne, nierekrutujące uczestników	—
7.	NCT05139680	A Study to Examine the Clinical Effectiveness of Tafamidis in Pa-	wyniki dostępne	badanie zakończone	—

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		tients With Mixed Phenotype Hereditary Transthyretin Amyloidosis			
8.	NCT04814186	A Study to Assess the Safety and Efficacy Of Tafamidis In Chinese Participants With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM)	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
9.	NCT00935012	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006a In Patients With V122I Or Wild-Type ATTR-CM	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
10.	NCT02791230	Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
11.	NCT04828993	The Effect Of Tafamidis Meglumine In Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
12.	NCT02189330	A Study To Estimate How Much Tafamidis Created In Different Ways Can Be Measured in Blood Samples	brak wyników	badanie zakończone	—
13.	NCT02534740	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food	brak wyników	badanie zakończone	—
14.	NCT02217813	A Bioequivalence Study Comparing Two Different Tafamidis Formulations	brak wyników	badanie zakończone	—
15.	NCT02406560	A Study Comparing The Amounts of Tafamidis In The Blood With Or Without Food	brak wyników	badanie zakończone	—
16.	NCT01655511	Safety And Pharmacokinetic Assessment Of Orally Administered Tafamidis In Healthy Volunteers	brak wyników	badanie zakończone	—
17.	NCT01435655	The Effect Of Tafamidis For The Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients With V30M Or Non-V30M Transthyretin	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
18.	NCT02146378	Vyndaqel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
19.	NCT07470866	A Study to Compare the Amount of Two Forms of Tafamidis in the Blood of Healthy Adults Under Fed Conditions	brak wyników	nie rozpoczęto rekrutacji	—
20.	NCT03662191	Phase I Safety, Pharmacokinetics and Bioavailability Study Comparing Rate and Extent of Absorption	brak wyników	badanie zakończone	—

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		of Two Different Forms of Tafamidis (PF-6291826)			
21.	NCT01358565	Pharmacokinetics Of Orally Administered Fx-1006A In Subjects With Hepatic Dysfunction	brak wyników	badanie zakończone	—
22.	NCT03266705	A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood	brak wyników	badanie zakończone	—
23.	NCT03280173	A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood	brak wyników	badanie zakończone	—
24.	NCT02697864	A Study Comparing Amounts of Tafamidis In The Blood Without Food	brak wyników	badanie zakończone	—
25.	NCT02746926	A Study Comparing Amounts of Tafamidis (PF-06291826) in the Blood Without Food in Healthy Volunteers	brak wyników	badanie zakończone	—
26.	NCT04575116	A Study to Determine the Bioequivalence of Two Doses of Tafamidis	brak wyników	badanie zakończone	—
27.	NCT00925002	Safety And Efficacy Evaluation Of Fx-1006A In Subjects With Transthyretin Amyloidosis	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
28.	NCT05560555	Retrospective Study Collecting Neurological Follow-up of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (ATTRv) Patients Included in B3461028 and B3461045	wyniki dostępne	badanie zakończone	TRAMA
29.	NCT04963985	The Effect of Tafamidis on Transthyretin Stabilization, Safety, Tolerability and Efficacy in Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Patients	brak wyników	nieznany status	—
30.	NCT04253353	A Drug-Drug Interaction Study To Estimate The Effect Of Tafamidis On Rosuvastatin Pharmacokinetics	brak wyników	badanie zakończone	—
31.	NCT00694161	The Effects Of Fx-1006A On Transthyretin Stabilization And Clinical Outcome Measures In Patients With V122I Or Wild-Type TTR Amyloid Cardiomyopathy	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
32.	NCT00791492	An Extension of Study Fx-005 Evaluating Long-Term Safety And Clinical Outcomes Of Fx-1006A In Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy	wyniki dostępne	badanie zakończone	—

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
33.	NCT00630864	The Effects of Fx-1006A on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcome Measures in Patients With Non-V30M Transthyretin Amyloidosis	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
34.	NCT05498701	A Study Comparing Two Forms of Tafamidis Without Food and the Amount of Tafamidis in the Blood With Food	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
35.	NCT01369836	Study Of Single Doses Of PF-06291826 (Tafamidis) In Japanese And Western Subjects	brak wyników	badanie zakończone	—
36.	NCT05489523	Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Tafamidis in Patients With Transthyretin-mediated Amyloidosis Post Orthotopic Heart Transplantation	brak wyników	rekrutacja uczestników	—
37.	NCT06940336	To Evaluate the Efficacy and Safety of Tafamidis Meglumine Soft Capsules in the Treatment of Adult Patients With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy	brak wyników	rekrutacja uczestników	—
38.	NCT00409175	Safety and Efficacy Study of Fx-1006A in Patients With Familial Amyloidosis	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
39.	NCT01775761	A Study To Determine Any Effect Of Tafamidis On Electrocardiographic Intervals, Specifically The Rate Corrected QT Interval (QTc)	brak wyników	badanie zakończone	—
40.	NCT05482308	A Study to Compare Two Tablet Forms of Tafamidis in Healthy Participants	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
41.	NCT06705569	A Study to Compare Two Forms of Study Medicine Tafamidis in the Blood in Healthy Adults	brak wyników	badanie zakończone	—
42.	NCT06273839	A Study to Learn How Different Forms of Study Medicine Tafamidis Are Taken Up Into The Blood in Healthy Adults	brak wyników	badanie zakończone	—
43.	NCT07494656	A Retrospective Observational Study of Epidemiology and Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Germany	brak wyników	nie rozpoczęto rekrutacji	—
44.	NCT04513600	ATTR-Cardiomyopathy Stabilization Following Tafamidis Therapy	brak wyników	nieznany status	—

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
45.	NCT06251778	NatiOnal Referral cenTER Study of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy(ATTR) Patients on Tafamidis	brak wyników	rekrutacja uczestników	NOTE-ATTR
46.	NCT07298044	A Study to Learn More About the Change in the Blood Levels of Transthyretin When Participants With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy Switch From Tafamidis to Acoramidis	brak wyników	rekrutacja uczestników	ACO-SWITCH

Tab. 123. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 17.04.2026 r.

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2012-002465-35	A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM)	wyniki dostępne	badanie zakończone	ATTR-ACT
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2016-000868-42	A Phase 3 Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826-83) 20 mg or 80 mg [or Tafamidis (PF-06291826-00) 61 mg] in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-CM)	wyniki dostępne	badanie zakończone	—
2.	2021-003158-21	MAGNETICAL: MAGNetic resonance Evaluation of Tafamidis Impact in Cardiac AmyLoidosis	brak wyników	aktywne	MAGNETICAL
3.	2009-011535-12	Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of Fx-1006A in Patients with Transthyretin Amyloidosis*	wyniki dostępne	badanie zakończone	—

*Populację docelową stanowili pacjenci z polineuropatią w przebiegu ATTR.

14.5.3 Charakterystyka włączonych badań

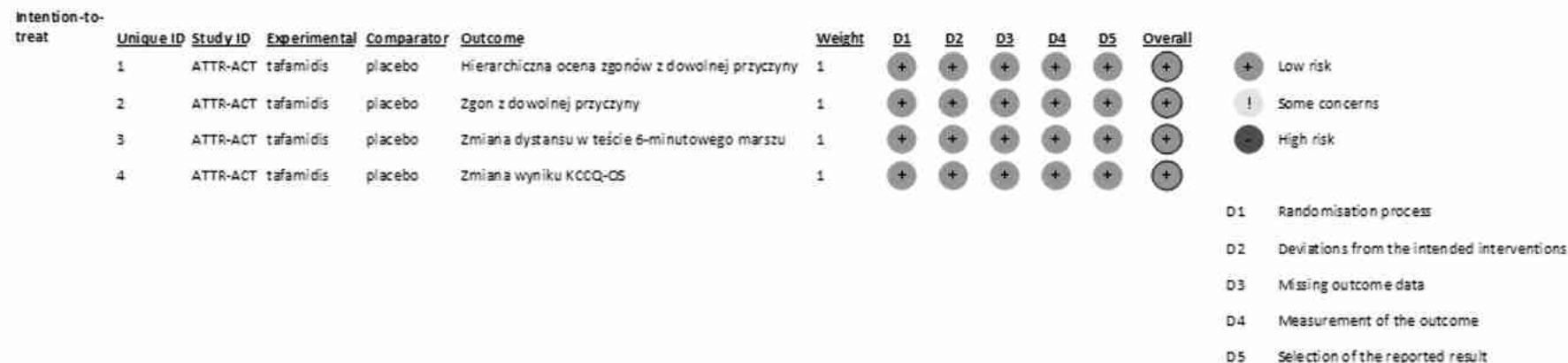
W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania ATTR-ACT.

Tab. 124. Charakterystyka badań pierwotnych – tafamidis.

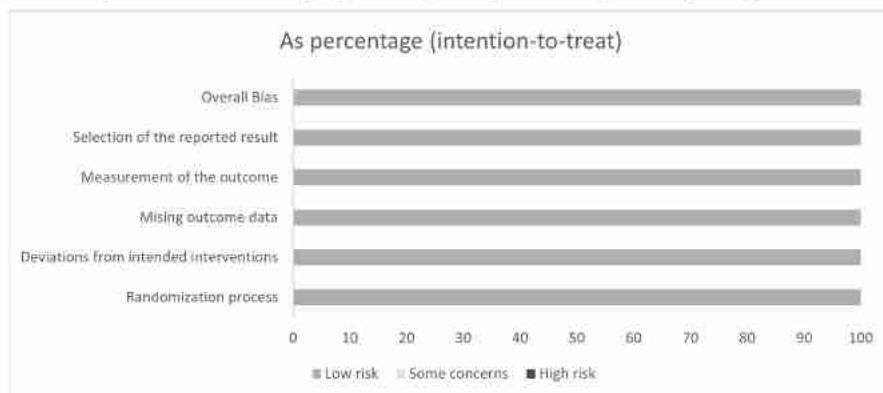
Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczególności interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponso-rów
ATTR-ACT (publikacja Maurer 2018)	IIA	<i>superiority</i>	48 ośrodków	Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	Meglumidian tafamidisu w dawce 20 mg lub 80 mg	Placebo	Pacjenci z ATT-CM	Pfizer, Inc.

14.5.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem najbardziej aktualnego narzędzia w tym zakresie, tj. Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu ATTR-ACT oceniono na niskie. Wyniki oceny przedstawiono na Rys. 51 i Rys. 52.



Rys. 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych



Rys. 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu ATTR-ACT

15 Aneks 5. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 125 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 125. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trial</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

16 Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Amwuttra® (wutrisyran) [URPL].

EMA/EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Amwuttra® (wutrisyran) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Dane przedstawione są w formie raportów internetowych i dotyczą leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym.

Zgodnie z danymi do 12 kwietnia 2026 roku odnotowano ogółem 183 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Amwuttra®. Najwięcej poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (41 przypadków). Wśród poważnych zdarzeń odnotowano także m.in.: zaburzenia układu nerwowego (28 przypadków), zaburzenia pracy układu sercowo-naczyniowego (31 przypadków), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (21 przypadków), infekcje i infestacje (15 przypadków) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14 przypadków).

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Amwuttra® [MedWatch].

WHO/Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Amwuttra® [Uppsala Monitoring Centre].

17 Aneks 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją – RoB 2

Poniższy opis przygotowano na podstawie *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*, wersja z 22 sierpnia 2019 roku¹³.

Narzędzie RoB 2 umożliwia ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją. Ocena ta odnosi się do pojedynczego wyniku badania, który stanowi oszacowanie względnego efektu dwóch interwencji lub strategii interwencyjnych w odniesieniu do określonego punktu końcowego.

Narzędzie składa się z pięciu domen, za pośrednictwem których do wyniku może zostać wprowadzony błąd systematyczny:

1. błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji,
2. błąd systematyczny wynikający z odstępstw od zaplanowanych interwencji,
3. błąd systematyczny wynikający z brakujących danych dotyczących wyników,
4. błąd systematyczny wynikający z pomiaru wyniku,
5. błąd systematyczny wynikający z wyboru zgłaszanego wyniku.

Kluczową cechą narzędzia RoB 2 jest włączenie pytań pomocniczych w ramach każdej domeny błędu systematycznego. Pytania te mają na celu uzyskanie informacji istotnych dla oceny ryzyka błędu.

Opcje odpowiedzi na pytania pomocnicze to:

- tak,
- prawdopodobnie tak,
- prawdopodobnie nie,
- nie,
- brak informacji.

Narzędzie RoB 2 ma strukturę hierarchiczną, tj. odpowiedzi na pytania pomocnicze pozwalają ustalić, co wydarzyło się w badaniu, i stanowią podstawę do ocen ryzyka błędu na poziomie domen. Z kolei oceny domenowe stanowią podstawę do ogólnej oceny ryzyka błędu dla konkretnego, ocenianego wyniku badania.

¹³ Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

Narzędzie zawiera algorytmy, które przyporządkowują odpowiedzi na pytania pomocnicze do proponowanej oceny ryzyka błędu dla każdej domeny. Możliwe oceny ryzyka błędu to:

- niskie ryzyko błędu – badanie oceniono jako obarczone niskim ryzykiem błędu we wszystkich domenach dla tego wyniku;
- pewne obawy – badanie oceniono jako budzące pewne obawy w co najmniej jednej domenie dla tego wyniku, ale nie jako obarczone wysokim ryzykiem błędu w żadnej domenie;
- wysokie ryzyko błędu – badanie oceniono jako obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie dla tego wyniku LUB badanie oceniono jako budzące pewne obawy w wielu domenach w sposób, który istotnie obniża zaufanie do wyniku.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie pytań sygnałowych.

<i>Domena 1 – Błąd wynikający z procesu randomizacji</i>	
1.1	Czy sekwencja alokacji była losowa?
1.2	Czy sekwencja alokacji była ukryta do momentu rejestracji uczestników i przypisania ich do grup interwencyjnych?
1.3	Czy różnice wyjściowe między grupami interwencyjnymi sugerują problem z procesem randomizacji?
<i>Domena 2A – Błąd wynikający z odchyień od zamierzonych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</i>	
2.1	Czy uczestnicy byli świadomi przypisanej im interwencji w trakcie badania?
2.2	Czy opiekunowie i osoby realizujące interwencje byli świadomi przypisania uczestników w trakcie badania?
2.3	Jeśli T/PT/BI do 2.1 lub 2.2: Czy doszło do odchyień od zamierzonych interwencji wynikających z kontekstu badania?
2.4	Jeśli T/PT do 2.3: Czy odchylenia te prawdopodobnie wpłynęły na wynik?
2.5	Jeśli T/PT/BI do 2.4: Czy odchylenia od zamierzonych interwencji były zrównoważone między grupami?
2.6	Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?
2.7	Jeśli N/PN/BI do 2.6: Czy istniało ryzyko istotnego wpływu (na wynik) z powodu błędnej analizy uczestników w grupie, do której byli randomizowani?

<i>Domena 2B – Błąd wynikający z odchyień od zamierzonych interwencji (efekt przestrzegania interwencji)</i>	
2.1	Czy uczestnicy byli świadomi przypisanej im interwencji w trakcie badania?
2.2	Czy opiekunowie i osoby realizujące interwencje byli świadomi przypisania uczestników w trakcie badania?
2.3	Jeśli T/PT/BI do 2.1 lub 2.2 (jeśli dotyczy): Czy ważne interwencje pozaprotokołowe były zrównoważone między grupami?
2.4	Czy wystąpiły niepowodzenia we wdrożeniu interwencji, które mogły wpłynąć na wynik? (jeśli dotyczy)
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, które mogło wpłynąć na wyniki uczestników? (jeśli dotyczy)
2.6	Jeśli N/PN/BI do 2.3 lub T/PT/BI do 2.4 lub 2.5: Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przestrzegania interwencji?
<i>Domena 3 – Błąd wynikający z brakujących danych dotyczących wyników</i>	
3.1	Czy dane dotyczące tego wyniku były dostępne dla wszystkich lub niemal wszystkich randomizowanych uczestników?
3.2	Jeśli N/PN/BI do 3.1: Czy istnieją dowody, że wynik nie był obciążony przez brakujące dane dotyczące wyników?
3.3	Jeśli N/PN do 3.2: Czy brak danych dotyczących wyniku mógł zależeć od jego prawdziwej wartości?
3.4	Jeśli T/PT/BI do 3.3: Czy jest prawdopodobne, że brak danych dotyczących wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?
<i>Domena 4 – Błąd w pomiarze wyniku</i>	
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była nieodpowiednia?
4.2	Czy pomiar lub stwierdzenie wyniku mógł różnić się między grupami interwencyjnymi?
4.3	Jeśli N/PN/BI do 4.1 i 4.2: Czy oceniający wyniki byli świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania?
4.4	Jeśli T/PT/BI do 4.3: Czy ocena wyniku mogła być wpływana przez wiedzę o otrzymanej interwencji?
4.5	Jeśli T/PT/BI do 4.4: Czy jest prawdopodobne, że ocena wyniku była wpływana przez wiedzę o otrzymanej interwencji?

Domena 5 – Błąd w selekcji raportowanego wyniku

5.1	Czy dane, które dały ten wynik, były analizowane zgodnie z wcześniej określonym planem analizy zatwierdzonym przed udostępnieniem niespersonifikowanych danych wyników?
5.2	Czy analizowany wynik liczbowy był prawdopodobnie selekcjonowany – na podstawie wyników – spośród wielu możliwych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w ramach domeny wynikowej?
5.3	Czy analizowany wynik liczbowy był prawdopodobnie selekcjonowany – na podstawie wyników – spośród wielu możliwych analiz danych?

18 Aneks 8. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie¹⁴; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

¹⁴ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populację,
 - interwencje,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wylączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub

- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

a. Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

b. Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

a. Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

b. Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie oraz

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
 - statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
 - osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
- 12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

19 Aneks 9. Charakterystyka badania HELIOS-B

19.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELIOS-B (por. Tab. 126).

Tab. 126. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELIOS-B .

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
HELIOS-B	Kryteria włączenia 1. Wiek od 18 lat (lub wieku wymaganej zgody prawnej zgodnie z lokalnymi przepisami, w zależności od tego, który z nich jest wyższy) do 85 lat włącznie. 2. Potwierdzona diagnoza amyloidozy transtyretynowej (ATTR) przebiegającej z kardiomiopatią, zakwalifikowanej jako amyloidozę typu dziedzicznego (ATTRv) lub dzikiego (ATTRwt). a. ATTRv z kardiomiopatią rozpoznaną na podstawie spełnienia wszystkich poniższych kryteriów: • Udokumentowanie patogennego wariantu TTR zgodnego z ATTRv. • Potwierdzenie zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym w końcoworozkurczową grubością ściany przegrody międzykomorowej >12 mm (na podstawie odczytu echokardiogramu podczas badania przesiewowego). • Obecność złogów amyloidu w tkance sercowej lub pozasercowej (np. aspirat z podskórnej tkanki tłuszczowej, gruczoł ślinowy, pochewka łącznotkankowa nerwu pośrodkowego) potwierdzona barwieniem czerwienią Kongo (lub równoważnym) LUB scyntyografią technetem (99mTc) (DPD-Tc, PYP-Tc lub HMDP) z wychwytem w sercu w stopniu 2 lub 3, jeśli wykluczono obecność monoklonalnej gammopatii o nieokreślonym znaczeniu (MGUS). • Jeśli u pacjenta stwierdza się obecność MGUS na podstawie elektroforezy białek surowicy i moczu oraz wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, wymagane jest potwierdzenie obecności białka TTR w tkance za pomocą immunohistochemii (IHC) lub spektrometrii mas. b. ATTRwt z kardiomiopatią rozpoznaną na podstawie spełnienia wszystkich poniższych kryteriów: • Udokumentowany brak patogennego wariantu TTR. • Potwierdzenie zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym w końcoworozkurczową grubością ściany przegrody międzykomorowej >12 mm (na podstawie odczytu echokardiogramu podczas badania przesiewowego). • Obecność złogów amyloidu w tkance sercowej z identyfikacją białka TTR za pomocą immunohistochemii (IHC), spektrometrii mas LUB scyntygrafii technetem (99mTc) (DPD-Tc, PYP-Tc lub HMDP) z wychwytem w sercu w stopniu 2 lub 3, jeśli wykluczono MGUS.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• Jeśli u pacjenta stwierdza się obecność MGUS na podstawie elektroforezy białek surowicy i moczu oraz wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, wymagane jest: ○ potwierdzenie obecności białka TTR w tkance sercowej za pomocą IHC lub spektrometrii mas, - LUB ○ potwierdzenie obecności białka TTR w tkance pozasercowej (np. aspirat z podskórnej tkanki tłuszczowej, gruczoł ślinowy, pochwłoka łącznotkankowa nerwu pośrodkowego) za pomocą IHC lub spektrometrii mas ORAZ zarejestrowanie w scyntygrafii technetem ^{99m}Tc wychwyty w sercu w stopniu 2 lub 3, zgodnie z kryterium włączenia 2a pkt. 3. 3. Wywiad medyczny wskazujący na niewydolność serca (NS) z co najmniej jednym wcześniejszym hospitalizowaniem z powodu NS (niezwiązaną z arytmia ani zaburzeniami przewodzenia leczonymi za pomocą wszczepialnego rozrusznika serca) LUB kliniczne objawy niewydolności serca (z hospitalizacją lub bez niej) przejawiające się oznakami i objawami przeciążenia objętościowego lub podwyższonego ciśnienia wewnątrzsercowego (np. podwyższone ciśnienie żyłne szyjne, duszność lub objawy zastoiny płucnej widoczne w badaniu RTG lub osłuchiowaniu, obrzęki obwodowe), które wymagają leczenia diuretykiem. 4. Pacjent spełni jedno z poniższych kryteriów: a. Nigdy nie przyjmował tafamidisu i nie planuje aktywnie rozpocząć leczenia tafamidem w ciągu pierwszych 12 miesięcy po randomizacji (zgodnie z kryterium wykluczenia nr 7) (uwaga: za pacjentów „naiwnych względem tafamidisu” w tym badaniu uznaje się nie tylko osoby, które nigdy nie przyjmowały tafamidisu, ale także te, które wcześniej go stosowały, jednak nie otrzymały żadnej dawki tafamidisu przez co najmniej 30 dni przed wizytą przesiewową), - LUB b. Obecnie przyjmuje tafamidis (uwaga: musi to być stosowanie zgodne z zatwierdzonym wskazaniem i dawkowaniem tafamidisu w kardiomiopatii obowiązującym w danym kraju). 5. Pacjent jest klinicznie stabilny, bez hospitalizacji związanych z układem sercowo-naczyniowym (CV) w ciągu 6 tygodni przed randomizacją, według oceny badacza. 6. Stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w badaniu przesiewowym >300 pg/mL i <8500 pg/mL; u pacjentów z trwałym lub przetrwałym migotaniem przedsionków: NT-proBNP >600 pg/mL i <8500 pg/mL. 7. Zdolność do przejścia co najmniej 150 metrów w teście 6-minutowego marszu (6-MWT) podczas badania przesiewowego. 8. Status sprawności według skali Karnofsky’ego wynoszący $\geq 60\%$. 9. Pacjent jest w stanie zrozumieć wymagania badania, a także jest chętny i zdolny do ich przestrzegania oraz do udzielenia pisemnej świadomej zgody. 10. Pacjent wyraża zgodę na podpisanie odrębnego formularza upoważniającego do udostępnienia dokumentacji medycznej, tam gdzie pozwalają na to lokalne przepisy, w celu zebrania informacji dotyczących statusu życiowego, procedur przeszczepienia serca, wszczepienia wspomagającego urządzenia lewej komory serca

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	(LVAD) oraz hospitalizacji przez cały okres podwójnie zaślepionej (DB) części badania. Kryteria wykluczenia 1. Diagnoza pierwotnej amyloidozy łańcuchów lekkich lub amyloidozy opon mózgowo-rdzeniowych. 2. Niewydolność serca w klasie IV wg NYHA; LUB niewydolność serca w klasie III wg NYHA oraz amyloidozę ATTR w stadium 3 według klasyfikacji NAC (NT-proBNP >3000 pg/mL i eGFR <45 mL/min/1,73 m²). 3. Polineuropatia stopnia IIIa, IIIb lub IV (pacjent potrzebuje laski do chodzenia z powodu polineuropatii lub porusza się na wózku inwalidzkim) podczas wizyty przesiewowej. 4. W czasie badania przesiewowego występuje jeden z poniższych wyników: a. AspAT lub AlAT >2 × górna granica normy (ULN); b. Bilirubina całkowita >2 × ULN; c. INR >1,5 (chyba że pacjent stosuje leczenie przeciwzakrzepowe – wtedy wykluczenie dotyczy wartości INR >3,5). 5. GFR <30 mL/min/1,73 m² (wg wzoru MDRD) podczas badania przesiewowego. 6. Zakażenie wirusem HIV lub aktywna/przewlekła infekcja HCV lub HBV. 7. Pacjent "naiwny" względem tafamidisu (kryterium włączenia 4a), u którego badacz planuje lub przewiduje rozpoczęcie leczenia tafamidem w czasie badania przesiewowego lub w ciągu 12 miesięcy po randomizacji (uwzględniając stan kliniczny, preferencje pacjenta i dostępność tafamidisu). 8. Pacjent otrzymywał w przeszłości leczenie obniżające poziom TTR (w tym rewusyran, patysyran, inotersen) lub brał udział w badaniu terapii genowej dla ATTRv. 9. Obecne stosowanie diflunisalu; jeśli lek był stosowany wcześniej – wymagany okres karencji 30 dni przed rozpoczęciem leczenia (Dzień 1). 10. Obecne stosowanie doksycykliny, kwasu ursodeoksycholowego lub tauroursodeoksycholowego; jeśli stosowane wcześniej – wymagany okres karencji 30 dni przed Dniem 1. 11. Brak zgody na unikanie równoczesnego leczenia diflunisalem, kwasem ursodeoksycholowym/tauroursodeoksycholowym, doksycykliną lub lekami obniżającymi poziom TTR (np. patysyran, inotersen). 12. Obecny lub planowany udział w innym badaniu klinicznym z użyciem leku lub urządzenia, lub otrzymanie badanego leku/urządzenia w ciągu 30 dni (lub 5 okresów półtrwania badanego leku – w zależności od tego, co dłuższe) przed Dniem 1. W przypadku badanych stabilizatorów TTR wymagany jest 3-miesięczny okres karencji; nie dotyczy pacjentów przyjmujących tafamidę na początku badania (zgodnie z kryterium włączenia 4). 13. Konieczność stosowania lub brak zgody na unikanie leczenia niedihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem). 14. Inna niż TTR kardiomiopatia: nadciśnieniowa, zastawkowa, niedokrwienna (np. przeżyty zawał z udokumentowanymi zmianami w enzymach sercowych i EKG), która wg badacza ma istotny wpływ na NS lub jest jej główną przyczyną.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	15. Niestabilna zastoinowa niewydolność serca (w tym konieczność dostosowania lub rozpoczęcia leczenia diuretykami w czasie badania przesiewowego). 16. Przebyte ostrego zespołu wieńcowego lub niestabilnej dławicy piersiowej w ciągu ostatnich 3 miesięcy. 17. Przebyte częstoskurcze komorowe utrwalone lub zatrzymanie migotania komór. 18. Zaburzenia węzła przedsionkowo-komorowego lub zatokowego wymagające wszczęcia rozrusznika, ale bez jego implantacji. 19. Utrzymujące się, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe >170 mmHg lub rozkurczowe >100 mmHg). 20. Nieleczona niedoczynność lub nadczynność tarczycy. 21. Aktywna infekcja wymagająca systemowej terapii przeciwwirusowej, przeciwpałozynicznej lub przeciwbakteryjnej, która nie zostanie zakończona przed Dniem 1. 22. Przebyty lub planowany w ciągu 12 miesięcy od randomizacji przeszczep serca, wątroby lub innego narządu, albo wszczęcie urządzenia wspomagającego pracę lewej komory (LVAD). 23. Historia licznych alergii lekowych lub reakcji alergicznych na składniki leku badanego. 24. Nietolerancja iniekcji podskórnych lub istotne blizny w obrębie jamy brzusznej mogące utrudnić podawanie leku lub ocenę tolerancji miejscowej. 25. Inne choroby lub współistniejące schorzenia (np. nowotwory, zaburzenia neuropsychiatryczne), które wg badacza mogłyby utrudnić udział w badaniu lub interpretację danych. 26. Brak zgody na przestrzeganie zasad antykoncepcji przez cały okres badania. 27. Pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub karmi piersią. 28. Brak zgody lub brak możliwości ograniczenia spożycia alkoholu przez cały czas trwania badania. Spożycie >2 jednostek alkoholu/dzień będzie wykluczało udział w badaniu (1 jednostka = 1 kieliszek wina -125 mL = 1 porcja mocnego alkoholu -30 mL = pół kufła piwa -284 mL). 29. Historia nadużywania alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wg oceny badacza). 30. Historia zażywania narkotyków w ciągu ostatnich 5 lat, jeśli wg badacza mogłoby to utrudnić przestrzeganie protokołu badania lub uczestnictwo w wizytach kontrolnych.

ATTR – amyloidoza transtyretynowa (ang. *transthyretin amyloidosis*); ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*); ATTRv – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. *variant transthyretin amyloidosis*); MGUS – monoklonalna gammopatia o nieokreślonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*); 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*); NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*)

19.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do badania HELIOS-B.

Tab. 127. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu HELIOS-B z uwzględnieniem podziału na klasy NYHA – populacja całkowita.

Parametr	Populacja całkowita					
	NYHA I		NYHA II		NYHA III	
	Wutrisyran (N = 49)	Placebo (N = 35)	Wutrisyran (N = 250)	Placebo (N = 258)	Wutrisyran (N = 27)	Placebo (N = 35)
Wiek w chwili randomizacji, lata, mediana (Q1-Q3)	77,0 (72,0-80,0)	76,0 (70,0-80,0)	77,0 (72,0-81,0)	76,0 (72,0-80,0)	77,0 (71,0-81,0)	76,0 (71,0-80,0)
Płeć męska, n (%)	49 (100,0)	33 (94,3)	226 (90,4)	241 (93,4)	24 (88,9)	32 (91,4)
Rasa, n (%)						
Biała	44 (89,8)	31 (88,6)	208 (83,2)	214 (82,9)	25 (92,6)	30 (85,7)
Azjatycka	2 (4,1)	0 (0)	15 (6,0)	18 (7,0)	1 (3,7)	1 (2,9)
Czarna/afroamerykańska	3 (6,1)	4 (11,4)	19 (7,6)	18 (7,0)	1 (3,7)	2 (5,7)
Inna	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Nieraportowana	0 (0)	0 (0)	6 (2,4)	6 (2,3)	0 (0)	2 (5,7)
Czas od rozpoznania ATTR-CM, lata, mediana (Q1-Q3)	1.1 (0.6-1.7)	1.1 (0.6-2.4)	0.7 (0.2-1.8)	1.0 (0.3-2.1)	0.7 (0.3-2.2)	0.8 (0.5-2.3)
ATTRwt, n (%)	44 (89,8)	30 (85,7)	220 (88,0)	229 (88,8)	25 (92,6)	30 (85,7)
Przyjmowanie tafamidisu na początku badania, n (%)	34 (69,4)	23 (65,7)	78 (31,2)	89 (34,5)	18 (66,7)	17 (48,6)
Stadium ATTR wg NAC, n (%)						
1	40 (81,6)	30 (85,7)	154 (61,6)	180 (69,8)	14 (51,9)	19 (54,3)
2	8 (16,3)	4 (11,4)	79 (31,6)	68 (26,4)	13 (48,1)	15 (42,9)
3	1 (2,0)	1 (2,9)	17 (6,8)	10 (3,9)	0 (0)	1 (2,9)

6-MWT, m, mediana (Q1-Q3)	422,3 (375,0-485,4)	421,8 (358,9-480,0)	360,0 (298,7-435,3) ^a	383,0 (323,4-450,0)	318,5 (256,0-429,4)	295,0 (244,7-345,0)
KCCQ-OS, punkty, średnia ± SD	85,4 ± 12,7	83,7 ± 15,1	72,0 ± 19,2 ^a	73,2 ± 19,3 ^b	58,8 ± 20,2	54,2 ± 17,0
NT-proBNP, pg/ml, mediana (Q1-Q3)	1,458 (838-2,703)	1,285 (776-2,045)	2,159 (1,227-3,455)	1,814 (1,080-3,080)	2,468 (1,760-3,796)	2,563 (1,401-3,885)
Troponina I wysokoczuła, pg/ml, mediana (Q1-Q3)	65,0 (38,0-99,3)	68,6 (30,3-130,0)	73,8 (48,4-117,8)	63,6 (40,4-104,8)	48,6 (33,6-140,8)	71,4 (47,7-121,6)
eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia ± SD	70,8 ± 21,3	70,7 ± 25,1	67,0 ± 21,7	69,5 ± 20,2	60,9 ± 17,2	59,2 ± 16,7
Równoczesne przyjmowanie SGLT2i, n (%)	0 (0)	0 (0)	5 (2,0)	9 (3,5)	2 (7,4)	1 (2,9)
Diuretyki pętłowe, dawka równoważna furosemidowi, mg/d ^c , mediana (Q1-Q3)	20,0 (0-40,0)	20,0 (0-60,0)	40,0 (10,0-60,0)	40,0 (10,0-80,0)	40,0 (10,0-120,0)	40,0 (20,0-60,0)

^a n = 249

^b n = 257

^c Pacjenci, którzy brali udział w badaniu, ale nie przyjmowali diuretyków w danym okresie, zostali uwzględnieni w podsumowaniu, z dzienną dawką wynoszącą 0 mg/dobę.

ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dziedzicznego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*); NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, NAC – *National Amyloidosis Centre*.

Tab. 128. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu HELIOS-B z uwzględnieniem podziału na klasy NYHA – populacja monoterapii.

Parametr	Populacja monoterapii					
	NYHA I		NYHA II		NYHA III	
	Wutrisyran (N = 15)	Placebo (N = 12)	Wutrisyran (N = 172)	Placebo (N = 169)	Wutrisyran (N = 9)	Placebo (N = 18)
Wiek w chwili randomizacji, mediana (Q1-Q3)	79,0 (72,0-83,0)	77,5 (74,5-82,0)	77,0 (73,0-81,0)	76,0 (71,0-80,0)	80,0 (72,0-82,0)	78,0 (72,0-82,0)
Płeć męska, n (%)	15 (100,0)	11 (91,7)	155 (90,1)	155 (91,7)	8 (88,9)	17 (94,4)
Biała	15 (100,0)	11 (91,7)	147 (85,5)	142 (84,0)	7 (77,8)	16 (88,9)
Azjatycka	0 (0)	0 (0)	11 (6,4)	14 (8,3)	1 (11,1)	1 (5,6)
Czarna/afroamerykańska	0 (0)	1 (8,3)	9 (5,2)	10 (5,9)	1 (11,1)	0 (0)
Inna	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Nieraportowana	0 (0)	0 (0)	3 (1,7)	1 (0,6)	0 (0)	1 (5,6)
Czas od rozpoznania ATTR-CM, lata, mediana (Q1-Q3)	0,8 (0,3-1,0)	0,6 (0,2-1,1)	0,5 (0,2-1,5)	0,7 (0,2-1,7)	1,0 (0,3-1,2)	0,7 (0,3-1,7)
ATTRwt, n (%)	14 (93,3)	11 (91,7)	152 (88,4)	147 (87,0)	7 (77,8)	16 (88,9)
Stadium ATTR wg NAC, n (%)						
1	11 (73,3)	10 (83,3)	97 (56,4)	115 (68,0)	5 (55,6)	13 (72,2)
2	3 (20,0)	1 (8,3)	61 (35,5)	49 (29,0)	4 (44,4)	5 (27,8)
3	1 (6,7)	1 (8,3)	14 (8,1)	5 (3,0)	0 (0)	0 (0)
6-MWT, m, mediana (Q1-Q3)	412,7 (281,0-503,6)	353,4 (305,5-414,8)	353,7 (295,2-435,0)	382,4 (320,0-442,9)	301,2 (240,0-325,0)	315,0 (274,8-351,2)
KCCQ-OS, punkty, średnia ± SD	81,3 ± 13,4	73,2 ± 20,4	70,3 ± 19,7 ^a	71,7 ± 20,5 ^b	52,0 ± 27,4	51,7 ± 15,7

NT-proBNP, pg/ml, mediana (Q1-Q3)	1,598 (934-3,390)	1,039 (711-1,658)	2,435 (1,391-3,926)	1,891 (1,091-3,447)	2,679 (1,819-3,585)	2,154 (1,238-2,876)
Troponina I wysokoczuła, pg/ml, mediana (Q1-Q3)	99,3 (38,0-169,1)	75,4 (51,8-141,6)	75,1 (49,6-127,5)	62,2 (38,3-105,4)	141,9 (48,6-169,5)	57,4 (43,3-98,4)
eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia ± SD	74,3 ± 22,1	65,4 ± 25,8	66,5 ± 23,4	70,9 ± 20,2	67,3 ± 21,1	63,7 ± 19,8
Równoczesne przyjmowanie SGLT2i, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (1,7)	5 (3,0)	0 (0)	1 (5,6)
Diuretyki pętlowe, dawka równoważna furosemidowi, mg/d ^c , mediana (Q1-Q3)	20,0 (8,6-40,0)	40,0 (0-60,0)	40,0 (10,0-70,0)	40,0 (5,7-60,0)	80,0 (20,0-80,0)	40,0 (10,0-40,0)

^a n = 171

^b n = 168

^c Pacjenci, którzy brali udział w badaniu, ale nie przyjmowali diuretyków w danym okresie, zostali uwzględnieni w podsumowaniu, z dzienną dawką wynoszącą 0 mg/dobę.

ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*); NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2, NAC NAC – *National Amyloidosis Centre*.

19.3 Ekspozycja na leczenie

W Tab. 129 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HELIOS-B.

Tab. 129. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HELIOS-B.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Wutrisyran	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej wutrisiran (25 mg) lub placebo podskórnie co 12 tygodni przez okres do 36 miesięcy.	Czas trwania badania wynosił 36 miesięcy, a po zakończeniu pacjentom zaproponowano włączenie do badania przedłużonego.
Placebo		

19.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach HELIOS-B (por. Tab. 130).

Tab. 130. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania HELIOS-B – populacja całkowita.

Grupa	Po- pula- cja ITT, N	Prze- rwa- nie lecze- nia, n (%)	Przyczyna nieukończenia badania, n (%)						
			Zgon, n (%)	Rezygna- cja pa- cjenta, n (%)	Zdarze- nia nie- pożą- dane, n (%)	Decy- zja le- karza, n (%)	Nie- prze- strze- ganie zaleceń związ- anych z bada- nym le- kiem, n (%)	Inne, n (%)	Utrata podczas okresu obser- wacji, n (%)
HELIOS-B									
Wutri- syran	326	78 (23,9)	37 (11,3)	23 (7,1)	13 (4,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Placebo	328 ^a	99 (30,1)	48 (14,6)	23 (7,0)	13 (4,0)	8 (2,4)	—	5 (1,5)	2 (0,6)

^a Jeden pacjent przydzielony do grupy placebo wycofał zgodę na badanie przed otrzymaniem pierwszej dawki.

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); N – populacja badana; n – liczba zdarzeń.

19.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych w badaniu HELIOS-B przedstawiono w Tab. 131.

Tab. 131. Punkty końcowe raportowane w badaniu HELIOS-B (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
HELIOS-B	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe¹. Drugorzędowe punkty końcowe: • Śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 42-miesięcznej obserwacji². • Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6-MWT) w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. • Zmiana ogólnej oceny wg kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. • Zmiana stadium niewydolności serca ocenianej zgodnie z klasyfikacją NYHA w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. Eksploracyjne punkty końcowe • Czas do zgonu z dowolnej przyczyny lub pierwszego nawracającego zdarzenia sercowo-naczyniowego. • Zmiana stężenia NT-proBNP po 30 miesiącach. • Zmiana poziomu troponiny I po 30 miesiącach. • Zmiana odkształcenia podłużnego po 30 miesiącach. • Zmiana indeksu EuroQoL-5D-5L po 30 miesiącach.

¹ Zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV) zdefiniowano jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca (HF).

Zdarzenia CV obejmowały również pilne wizyty związane z HF, według oceny badacza, jeśli odbyły się w domu, ale nie zostały formalnie zaklasyfikowane.

Każde zdarzenie – hospitalizacja CV, pilna wizyta HF lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny – było liczone jako jedno zdarzenie i traktowane z równą wagą w analizie pierwotnej, przeprowadzonej z zastosowaniem modelu LWYY.

W przypadku, gdy zgon, hospitalizacja i pilna wizyta HF wystąpiły tego samego dnia, w analizie uwzględniano wyłącznie zgon. Jeśli tego samego dnia wystąpiła hospitalizacja i pilna wizyta HF, do analizy włączano tylko hospitalizację.

² Analiza śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny obejmowała dane z okresu do 42 miesięcy (w tym do 6 miesięcy z fazy OLE). Pacjenci byli analizowani zgodnie z przydzielonym leczeniem w randomizacji, a czas przeżycia był cenzurowany po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki w fazie OLE.

NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); EuroQoL-5D-5L – kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem.

19.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 132 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania HELIOS-B.

Tab. 132. Randomizacja i zaślepienie badania HELIOS-A

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
HELIOS-B	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do otrzymywania wutrisyranu (25 mg) lub placebo podskórnice co 12 tygodni przez okres do 36 miesięcy. Randomizacja była stratyfikowana według stosowania tafamidisu na początku badania (tak vs. nie), typu amyloidozy ATTR (dziedziczna vs. typu dzikiego) oraz klasy NYHA i wieku w momencie włączenia do badania (klasa NYHA I lub II i wiek <75 lat vs. pozostali). Pacjenci, którzy nie otrzymywali tafamidisu na początku badania, mogli rozpocząć jego stosowanie po włączeniu do badania, jeśli lekarz prowadzący uznał to za konieczne.	Podwójnie zaślepienie

NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*)

19.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 133 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania HELIOS-B.

Tab. 133. Hipoteza zerowa i typ analizy badania HELIOS-B

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
HELIOS-B	Hipoteza zerowa dla pierwotnej analizy zakładała, że ani ogólna śmiertelność, ani częstość nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych nie różni się między grupami leczonymi wutrisyranem i placebo. Hipoteza alternatywna zakładała, że ogólna śmiertelność lub częstość nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych są różne między grupami	Oceny skuteczności obejmują śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym wszystkie wizyty medyczne zaklasyfikowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje o nieokreślonej przyczynie lub pilne wizyty związane z niewydolnością serca. Oceny jakości życia obejmują Kwestionariusz KCCQ-OS w celu oceny ograniczeń funkcjonalnych i klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca oraz ogólną ocenę pacjenta w celu oceny ogólnego stanu zdrowia. Ponadto postęp choroby mierzy się za pomocą 6-minutowego testu marszu (6-MWT) i klasyfikacji funkcjonalnej NYHA. Oceny te przeprowadzono na początku badania, a następnie w odstępach 6-miesięcznych do 30 miesięcy badania. Inne oceny skuteczności obejmowały: czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, zmianę stężenia NT-proBNP, zmianę poziomu troponiny I, zmianę odkształcenia podłużnego oraz zmianę indeksu EuroQoL-5D-5L. Bezpieczeństwo było monitorowane przez cały czas trwania badania przez niezależny komitet. Ocena bezpieczeństwa obejmowała zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych oraz parametry życiowe.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	leczonymi wutry-syranem i pla-cebo.	

NYHA — Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; 6-MWT — test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); EuroQoL-5D-5L — kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem.

19.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 134 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HELIOS-B.

Tab. 134. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HELIOS-B

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
HELIOS-B	Zmiana wyniku w te- ście 6-MWT Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą KCCQ-OS Zmiana klasy NYHA	W przypadku 6-MWT i KCCQ-OS brakujące wartości zmiany względem wartości wyjściowej podczas wizyty po rozpoczę- ciu leczenia, spowodowane zgonem (w tym przeszczepie- niem serca lub zastosowaniem wspomagania lewokomor- owego) lub niemożnością chodzenia (dotyczy tylko 6-MWT), zostały zastąpione najgorszymi 10% zaobserwowanych zmian, z ograniczeniem do najgorszej możliwej zmiany da- nego pacjenta. W analizie klasy NYHA brakujące wartości klasy NYHA z po- wodu zgonu (w tym przeszczepienia serca lub zastosowania wspomagania lewokomorowego) przypisano jako klasę IV, natomiast wszystkie pozostałe brakujące wartości klasy NYHA oszacowano metodą wielokrotnego uzupełniania da- nych, uwzględniając wybrane zmienne początkowe oraz ocenę klasy NYHA po rozpoczęciu leczenia.

NYHA — Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; 6-MWT — test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*).

20 Aneks 10. Charakterystyka badania ATTR-ACT

20.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT (por. Tab. 135).

Tab. 135. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
ATTR-ACT	Kryteria włączenia 1. Pacjenci między 18 a 90 rokiem życia. 2. Kardiomiopatia w przebiegu ATTRwt lub ATTRm potwierdzona obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych (np. aspiracja tłuszczu, przewód pokarmowy, gruczoły ślinowe lub szpik kostny). 3. Pacjenci bez ATTRm, u których stwierdzono obecność białka prekursorowego transtyretyny na podstawie analizy immunohistochemicznej, scyntygrafii lub spektrometrii masowej. 4. Zajęcie serca potwierdzone za pomocą echokardiografii. 5. Grubość przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm. 6. Niewydolność serca w wywiadzie, z co najmniej jedną wcześniejszą hospitalizacją z powodu niewydolności serca lub klinicznie dowiedziona niewydolność serca (bez hospitalizacji) z objawami przeciążenia objętościowego lub podwyższonego ciśnienia wewnątrzsercowego wymagająca leczenia lekiem moczopędnym. 7. Poziom NT-proBNP ≥ 600 pg na mililitr. 8. Wynik testu 6-MWT przekraczający 100 m. 9. Dowód w postaci osobiście podpisanego i opatrzonego datą dokumentu świadomej zgody wskazujący, że uczestnik badania (lub jego prawny przedstawiciel) został poinformowany o wszystkich istotnych aspektach badania oraz osobiście podpisany i opatrzony datą formularz zezwalający na dostęp do dokumentacji medycznej, jak również monitorowania stanu zdrowia pacjenta przez ośrodek do 30 miesięcy po randomizacji. 10. Pacjenci, którzy chcą i są w stanie przestrzegać zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badawczych. 11. Udokumentowana kardiomiopatia amyloidowa TTR, zgodnie z obowiązującym w danej instytucji standardem postępowania, co definiuje się jako: a. Kardiomiopatia amyloidowa TTR dziedziczna definiowana przez wszystkie poniższe cechy: • obecność mutacji w genie TTR związanej z kardiomiopatią i występowanie fenotypu kardiomiopatii (np. historia zastoinowej niewydolności serca), ○ dowody zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym z grubością ścian przegrody międzykomorowej w stanie końcoworozkurczowym > 12 mm,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	○ obecność amyloidu w tkance biopsyjnej, takiej jak aspirat tłuszczu, gruczoł ślinowy, osłonka łącznotkankowa nerwu pośrodkowego lub serce (amyloid wykazany przy użyciu odpowiedniego barwnika, takiego jak czerwień Kongo lub błękit alcyny). b. Kardiomiopatia amyloidowa TTR typu dzikiego, definiowana przez wszystkie poniższe cechy: • brak mutacji w genie TTR, • dowody zajęcia serca w badaniu echokardiograficznym z grubością ściany przegrody międzykomorowej w stanie końcoworozkurczowym > 12 mm, • obecność amyloidu w tkance biopsyjnej, takiej jak aspirat tłuszczu, gruczoł ślinowy, osłonka łącznotkankowa nerwu pośrodkowego lub serce (amyloid wykazany przy użyciu odpowiedniego barwnika, takiego jak czerwień Kongo lub błękit alcyny), • identyfikacja białka prekursorowego TTR za pomocą spektrometrii masowej. 12. Biopsja w celu określenia obecności amyloidu i wykazania obecności białka prekursorowego TTR musi być wykonana podczas badania przesiewowego lub udokumentowana jako wykonana w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania. 13. Osoba badana musi być w stanie czytać w języku ojczystym i samodzielnie wypełniać kwestionariusze. 14. Objawy niewydolności serca u pacjenta są optymalnie kontrolowane i stabilne klinicznie, bez hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, zgodnie z oceną głównego badacza. 15. Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki przypisanego leczenia. (kobieta jest uznawana jako będąca w wieku rozrodczym, jeśli w opinii badacza jest biologicznie zdolna do posiadania dzieci i jest aktywna seksualnie). Kryteria wykluczenia 1. Niewydolność serca o podłożu innym niż ATTR-CM. 2. Niewydolność serca klasy IV w skali NYHA (objawy wskazujące na IV klasę NYHA w trakcie wizyty przesiewowej). 3. Amyloidoza łańcuchów lekkich lub amyloidoza wtórna. 4. Przebyty przeszczep wątroby lub serca. 5. Wszczepione urządzenie wspomagające pracę serca. 6. Wcześniejsze leczenie tafamidsem. 7. Niewydolność nerek wymagająca dializoterapii i/lub eGFR <25 ml/min na 1,73 m² powierzchni ciała. 8. Poziom aminotransferaz wątrobowych przekraczający dwukrotność górnej granicy zakresu referencyjnego. 9. Poważne niedożywienie zdefiniowane przez zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (mBMI) <600. 10. Ocena echokardiograficzna podczas badania przesiewowego, uznana za niemożliwą do zinterpretowania przez czytnik echokardiogramu dla pomiaru grubości ścian.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	11. Stosowanie niedozwolonych w protokole niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją: a. Stosowanie leków z grupy NLPZ innych niż wymienione poniżej jest zabronione. Niektóre leki z grupy NLPZ, takie jak diflunisal, mogą wiązać się z miejscami wiązania tyroksyny na transtyretynie: • Dozwolone leki z grupy NLPZ to: kwas acetylosalicylowy, etodolak, ibuprofen, indometikon, ketoprofen, nabumeton, naproksen, nimesulid, piroksykam i sulindak. sulindak. b. Zabronione jest jednoczesne stosowanie naparstnicy i blokerów kanału wapniowego, ponieważ wiążą się one z włóknami amyloidu i mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. 12. Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 5 lat stwierdzono nadużywanie narkotyków lub alkoholu, które w opinii badacza mogłoby zakłócać przestrzeganie procedur badania lub wizyt kontrolnych. 13. Pacjenci wymagający leczenia blokerami kanału wapniowego lub naparstnicą. 14. Dodatkowo wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), wirusowego zapalenia wątroby typu C (anty-HCV) lub HIV. 15. Zatrzymanie moczu wymagające samocewnikowania. 16. Uczestnicy, którzy są członkami personelu ośrodka badawczego bezpośrednio zaangażowanymi w prowadzenie badania oraz członkowie ich rodzin, członkowie personelu ośrodka nadzorowani w inny sposób przez badacza lub uczestnicy, którzy są pracownikami firmy Pfizer bezpośrednio zaangażowanymi w prowadzenie badania. 17. Udział w badaniach z udziałem leku(ów) badanego(ych) (fazy I-IV) w ciągu 60 dni przed rozpoczęciem bieżącego badania i/lub podczas udziału w badaniu. W przypadku diflunisalu okres ten będzie wynosił co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i/lub w dowolnym czasie podczas udziału w badaniu. 18. Inne poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego preparatu lub mogące wpływać na interpretację wyników badania i w opinii badacza czynią uczestnika nieodpowiednim do wzięcia udziału w badaniu. 19. Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią; mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym; mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy nie chcą lub nie mogą stosować dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji, na czas trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu. 20. Trwałe częstoskurcze komorowe lub migotanie komór w wywiadzie lub dysfunkcja węzła przedsionkowo-komorowego lub węzła zatokowo-predsionkowego w wywiadzie, u pacjentów dla których stymulator serca jest wskazany, ale nie został wszczepiony. 21. Pacjenci z udokumentowanym, wynikami enzymów sercowych i zmian w EKG, wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; ATTRm – amyloidoza transtyretynowa dziedziczna; ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; mBMI – zmodyfikowany wskaźnik masy ciała; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B.

20.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania ATTR-ACT.

Tab. 136. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ATTR-ACT.

Parametr			Interwencja – megluminian tafami-disu	Placebo
Liczba pacjentów, n			264	177
Wiek, lata	Średnia		74,5 ± 7,2	74,1 ± 6,7
	Mediana		75 (46 - 88)	74 (54 - 89)
Płeć, n (%)	Mężczyźni		241 (91,3)	157 (88,7)
	Kobiety		23 (8,7)	20 (11,3)
Rasa, n (%)	Kaukaska		211 (79,9)	146 (82,5)
	Afrykańska		37 (14,0)	26 (14,7)
	Azjatycka		13 (4,9)	5 (2,8)
	Inna		3 (1,1)	0
Genotyp TTR, n (%)	ATTRv		63 (23,9)	43 (24,3)
	ATTRwt		201 (76,1)	134 (75,7)
Ciśnienie krwi, mmHg	W pozycji siedzącej	Spoczynkowe	115,4 ± 15,4	115,1 ± 15,7
		Rozkurczowe	70,4 ± 10,3	70,2 ± 9,5
	W pionizacji	Spoczynkowe	115,5 ± 15,5	115,9 ± 15,9
		Rozkurczowe	70,6 ± 9,9	71,0 ±10,3
Tętno, średnia, uderzeń/minutę	W pozycji siedzącej		70,7 ± 12,3	69,9 ± 11,7
	Rozkurczowe		72,9 ± 12,9	73,8 ± 12,2
Skala NYHA, n (%)	I		24 (9,1)	13 (7,3)
	II		162 (61,4)	101 (57,1)
	III		78 (29,5)	63 (35,6)
Zmodyfikowane BMI			1058,8 ± 173,8	1066,4 ± 194,4
Stężenie NT-proBNP, pg/ml	Średnia		2995,9	3161,0
	Zakres międzykwartylowy		1751,5 - 4861,5	1864,4 - 4825,0

Parametr	Interwencja – megluminian tafamidisu	Placebo
----------	--------------------------------------	---------

Wartości plus/minus oznaczają średnie $\pm$ SD. W populacji ITT oraz analizie bezpieczeństwa było 264 pacjentów w grupie megluminianu tafamidisu i 177 pacjentów w grupie placebo. Wartości procentowe mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenie.

† Zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (BMI) jest obliczany jako poziom albuminy w surowicy w gramach na litr pomnożony przez konwencjonalny BMI (waga w kilogramach podzielona przez wzrost w metrach do kwadratu).

ATTRv – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego; BMI – wskaźnik masy ciała; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*; n – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy peptyd natriuretyczny typu pro-B; NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*), TTR – transtyretyna.

20.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 137 przedstawiono informacje dotyczące dawkowania leków i czasu obserwacji w badaniu ATTR-ACT.

Tab. 137. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ATTR-ACT.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Megluminian tafamidisu (20mg lub 80 mg)	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 80 mg lub 20 mg megluminianu tafamidisu lub placebo raz dziennie w stosunku 2: 1: 2. Pacjentom, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z leczeniem i które mogły wpłynąć na przestrzeganie schematu dawkowania lub dalszy udział w badaniu, umożliwiono otrzymanie zmniejszonej dawki (pacjenci otrzymujący dawkę 80 mg zamiast tego otrzymaliby dawkę 40 mg, a wszyscy pozostali nadal otrzymywali dawkę przypisaną podczas randomizacji).	Czas trwania badania wynosił 30 miesięcy, a po zakończeniu pacjentom zaproponowano włączenie do badania przedłużonego.
Placebo		

20.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia we włączonych do analizy badaniach ATTR-ACT przedstawiono poniżej (por. Tab. 138).

Tab. 138. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ATTR-ACT.

Le- cze- nie	Popu- lacja ITT, N	Prze- rwanie lecze- nia, n	Przyczyny nieukończenia leczenia						
			Zgon w trak- cie bada- nia	Wyco- fanie zgody, n	Zda- rzenia niepo- żą- dane, n	Prze- szczep na- rządu, n	Wszcze- pienie urządze- nia wspoma- gającego pracę serca, n	Niesta- wienie się na badanie kon- trolne, n	Nie- prze- strze- ganie zale- ceń, n
ATTR-ACT									
me- glumi- nian tafa- midisu *	264	91	39	25	17	6	2	1	1
pla- cebo	177	92	38	37	11	5	0	0	1

* Łączone wyniki dla pacjentów przyjmujących megluminian tafamidisu w dawkach 20 mg i 80 mg.
n – liczba zdarzeń; N – populacja badana.

20.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych w badaniu ATTR-ACT przedstawiono w Tab. 139.

Tab. 139. Punkty końcowe raportowane w badaniu ATTR-ACT (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
ATTR-ACT	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych¹. Drugorzędowe punkty końcowe: - Śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. - Częstotliwość hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. - Poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu (6-MWT) w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. - Zmiana ogólnej oceny wg kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. - Liczba uczestników, u których wystąpił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych² w ciągu 30-miesięcznej obserwacji. - Odsetek uczestników ze stabilizacją TTR w ciągu 1 miesiąca obserwacji.

Badanie	Punkty końcowe
---------	----------------

¹ Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wykonano metodą Finkelsteina-Schoenfelda. Ta metoda nadała większe znaczenie zgonom z dowolnej przyczyny. Porównanie par odbywało się w sposób zhierarchizowany, z wykorzystaniem zgonów z dowolnej przyczyny, a następnie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdy nie można było różnicować pacjentów na podstawie śmiertelności. W metodzie tej każdy pacjent w badaniu klinicznym został porównywany, z każdym innym pacjentem, w każdej stratyfikowanej puli. Pacjentów stratyfikowano według klasyfikacji NYHA (klasa I lub II vs. klasa III) i statusu TTR (wariant vs. typ dziki), uzyskując cztery pule stratyfikacji. W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako zgon.

² Zgłaszano zgony z przyczyną uznaną za sercowo-naczyniową bądź nieokreśloną. Przerwanie leczenia w celu przeszczepienia (przeszczep serca i łączny przeszczep serca i wątroby) lub wszczepienia mechanicznego urządzenia wspomagającego serce, traktowano w taki sam sposób, jak śmierć.

NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); TTR – transtyretyna.

20.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 140 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia w badaniu ATTR-ACT.

Tab. 140. Randomizacja i zaślepienie badań włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
ATTR-ACT	Pacjentów przydzielono do 3 ramion badania w stosunku 2: 1: 2 (placebo: 20: 80 mg). Pacjentów stratyfikowano według klasy NYHA (klasa I oraz połączone klasy II i III) oraz genotypu transtyretyny (wariant lub typ dziki) z co najmniej 30% wariantem i 30% typem dzikim w całym badaniu. Współczynniki stratyfikacji zastosowano przy randomizacji.	Podwójnie zaślepienie

NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*)

20.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 141 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy w badaniu ATTR-ACT.

Tab. 141. Hipoteza zerowa i typ analizy we włączonych badaniach.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
ATTR-ACT	Hipoteza zerowa dla pierwotnej analizy zakładała, że ani ogólna śmiertelność, ani częstość hospitalizacji związanych z układem sercowo-naczyniowym nie różni się między	Oceny skuteczności obejmują śmiertelność z dowolnej przyczyny i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym niewydolność serca, arytmie, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i inne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym. Oceny jakości życia obejmują Kwestionariusz KCCQ-OS w celu oceny ograniczeń funkcjonalnych i klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca; EuroQol-5 Dimension-3 Level - samorządowy ogólny instrument stanu

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	grupami leczonymi megluminianem tafamidisu i placebo. Hipoteza alternatywna zakładała, że śmiertelność lub częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych są różne między grupami leczonymi megluminianem tafamidisu i placebo.	zdrowia do oceny jakości życia; oraz ogólną ocenę pacjenta w celu oceny ogólnego stanu zdrowia. Ponadto postęp choroby mierzy się za pomocą 6-minutowego testu marszu (6-MWT) i klasyfikacji funkcjonalnej NYHA. Oceny te przeprowadzono na początku badania, w odstępach 6-miesięcznych oraz na końcu badania lub w momencie przerwania leczenia. W przypadku pacjentów, którzy przegrali leczenie przed 30. miesiącem, w 30. miesiącu przeprowadzane były kontrole stanu, aby uzyskać ich status śmiertelności do wykorzystania w analizie. Inne oceny skuteczności obejmowały stabilizację transtyretyny, stężenia oligomeru transtyretyny i troponiny I w osoczu oraz zmodyfikowany wskaźnik masy ciała, który służy jako wskaźnik stanu odżywienia. Dokonano pomiaru N-końcowego peptydu natriuretycznego mózgu i troponiny T, ponieważ są one związane z przeżywalnością w ATTR-CMwt. Aby monitorować zgodność z protokołem, pobierane były również próbki farmakokinetyczne w celu określenia stężenia megluminianu tafamidisu. Ocena bezpieczeństwa obejmowała występowanie zdarzeń niepożądanych, objawy czynności życiowych, echokardiogram i badania laboratoryjne. Oceny te były przeprowadzane podczas wizyty początkowej i wizyt w klinice do końca badania lub odstawienia pacjenta.

NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; 6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); TTR – transtyretyna.

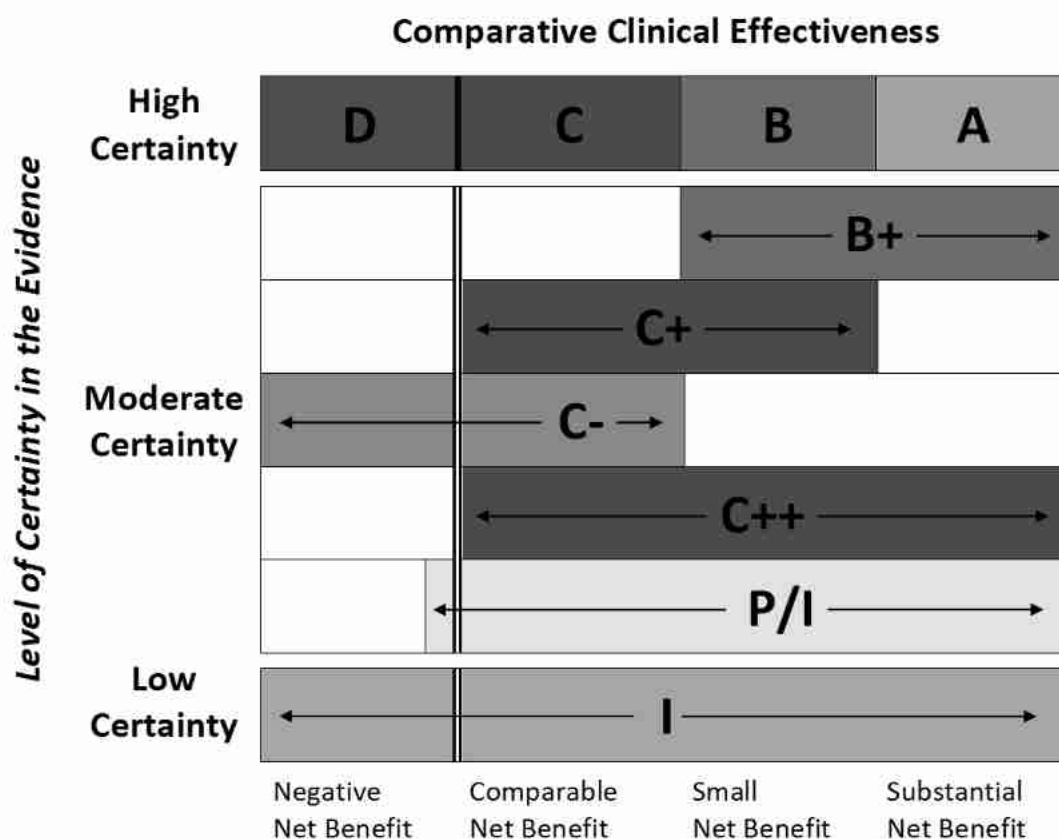
20.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 142 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT.

Tab. 142. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
ATTR-ACT	wszystkie	brak danych utraconych

21 Aneks 11. Ocena jakości dowodów według ICER



Comparative Net Health Benefit

A = "Superior" - High certainty of a substantial (moderate-large) net health benefit

B = "Incremental" - High certainty of a small net health benefit

C = "Comparable" - High certainty of a comparable net health benefit

D = "Negative" - High certainty of an inferior net health benefit

B+ = "Incremental or Better" - Moderate certainty of a small or substantial net health benefit, with high certainty of at least a small net health benefit

C+ = "Comparable or Incremental" - Moderate certainty of a comparable or small net health benefit, with high certainty of at least a comparable net health benefit

C- = "Comparable or Inferior" - Moderate certainty that the net health benefit is either comparable or inferior with high certainty of at best a comparable net health benefit

C++ = "Comparable or Better" - Moderate certainty of a comparable, small, or substantial net health benefit, with high certainty of at least a comparable net health benefit

P/I = "Promising but Inconclusive" - Moderate certainty of a small or substantial net health benefit, small (but nonzero) likelihood of a negative net health benefit

I = "Insufficient" - Any situation in which the level of certainty in the evidence is low

Rys. 53. Kategorie oceny dowodów w zakresie efektywności klinicznej według raportu ICER 2024.

22Aneks 12. Kwestionariusz KCCQ

KCCQ jest 23-punktowym narzędziem przeznaczonym do samodzielnego wypełniania przez pacjenta, służącym do pomiaru stanu zdrowia u pacjentów z niewydolnością serca. W ramach kwestionariusza ocenianych jest 7 domen: ograniczenia fizyczne, stabilność objawów, częstotliwość objawów, obciążenie objawami, samodzielność, jakość życia i ograniczenia społeczne. Istnieje również wersja kwestionariusza skrócona do oceny 12-elementowej, która kwantyfikuje ograniczenia fizyczne, częstotliwość objawów, jakość życia i ograniczenia społeczne, wraz z wynikami podsumowującymi. Wyniki są generowane dla każdej domeny i skalowane od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 – najlepszy możliwy stan zdrowia. [Hejjaji 2021]

Poniżej przedstawiono kwestionariusz KCCQ [CVAM 2019].

1. Niewydolność serca wpływa na różne osoby w różny sposób. Niektórzy odczuwają duszność, a inni zmęczenie. Proszę wskazać, w jakim stopniu niewydolność serca (duszność lub zmęczenie) ograniczała Pana/Pani zdolność do wykonywania poniższych czynności w ciągu ostatnich 2 tygodni.

Aktywność	Skrajnie ograniczone	Znacznie ograniczone	Umiarkowanie ograniczone	Nieznacznie ograniczone	Brak ograniczeń	Ograniczone z innych przyczyn / czynność nie jest wykonywana
Prysznic/kąpiel						
Przejście odległości 1 bloku na równym podłożu (ok. 80-200 m)						
Bieg/pośpiech (np. w celu złapania autobusu)						

2. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często wystąpił poranny **obrzęk** stóp, kostek lub nóg?

Codziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Nie wystąpiły w ciągu ostatnich 2 tyg.

3. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często **zmęczenie** nie pozwalało Panu/Pani na wykonanie zamierzonych czynności?

Cały czas	Kilka razy dziennie	Przynajmniej raz dziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Zmęczenie nie wystąpiło w ciągu ostatnich 2 tyg.

4. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często duszność nie pozwalała Panu/Pani na wykonanie zamierzonych czynności?

Cały czas	Kilka razy dziennie	Przynajmniej raz dziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.

5. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często duszność zmuszała Pana/Panią do spania w pozycji siedzącej lub na co najmniej trzech poduszkach?

Codziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1-2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.

6. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak bardzo niewydolność serca ograniczyła Pana/Pani radość z życia?

Skrajne ograniczenie	Znaczne ograniczenie	Umiarkowane ograniczenie	Nieznaczne ograniczenie	Brak ograniczenia

7. Gdyby musiał/a Pan/Pani spędzić resztę życia z niewydolnością serca w obecnym stadium choroby, w jakim stopniu odczuwałby Pan/Pani satysfakcję z życia?

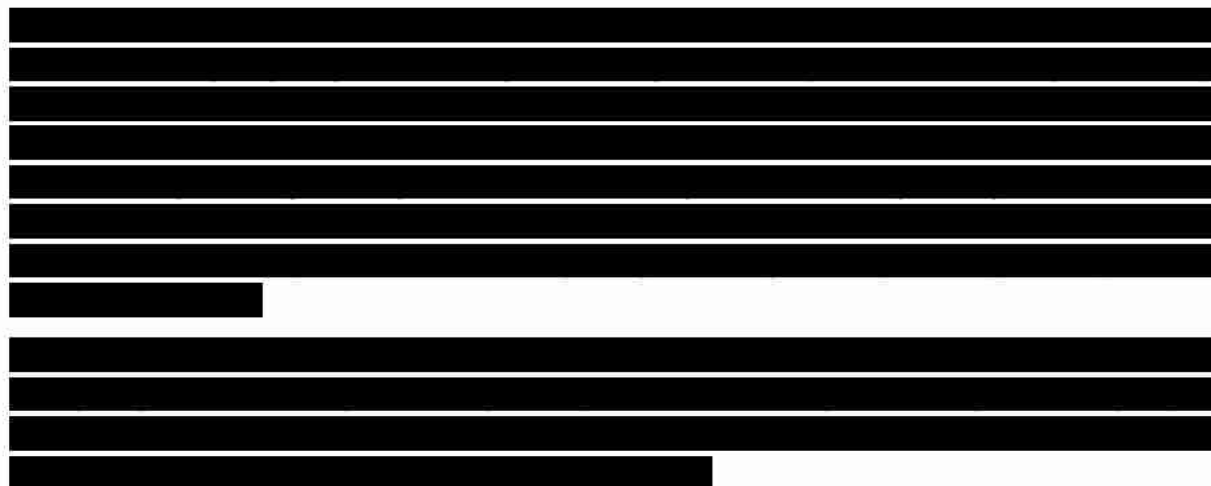
Brak satysfakcji	Przeważnie brak satysfakcji	Umiarkowana satysfakcja	Znaczna satysfakcja	Całkowita satysfakcja

8. Proszę wskazać, w jakim stopniu niewydolność serca ograniczyła Pana/Pani funkcjonowanie w poniższych obszarach w ciągu ostatnich 2 tygodni:

Obszar	Skrajnie ograniczone	Znacznie ograniczone	Umiarkowanie ograniczone	Nieznacznie ograniczone	Brak ograniczeń	Ograniczone z innych przyczyn / czynność nie jest wykonywana
Hobby, zajęcia rekreacyjne						
Praca lub obowiązki domowe						
Wizyty u przyjaciół/rodziny poza domem						

23 Aneks 13. Uzupełnienie wymagań minimalnych

23.1Opracowanie Aimo 2025



23.1.1Cel i metodologia analizy

Celem opracowania Aimo 2025 było pośrednie porównanie efektów terapeutycznych celowanych terapii ATTR-CM, w zakresie zmiany parametrów klinicznych, funkcjonalnych oraz jakości życia.

Proces wyszukiwania materiałów źródłowych do analizy polegał na wyborze badań fazy 3 dotyczących ATTR-CM, opublikowanych do dnia 1 października 2024 r.: ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM, APOLLO-B oraz HELIOS-B. W badaniach tych porównywano odpowiednio: tafamidis, ako-ramidis, patisyran i wutrisyran z placebo¹⁵.

Wyniki pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ekstrahowano z wybranych badań dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM oraz HELIOS-B – 30 miesięcy, APOLLO-B – 12 miesięcy).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była śmiertelność z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Punkt ten był dostępny we wszystkich badaniach, przy czym w badaniu APOLLO-B zamiast hospitalizacji sercowo-naczyniowych uwzględniono zdarzenia związane z niewydolnością serca. Jako drugorzędowe punkty końcowe przyjęto zmiany w dystansie 6-MWT oraz punktacji KCCQ-OS, ponieważ były one dostępne we wszystkich badaniach.

¹⁵ Terapia tafamidisem była dopuszczalna po 12 miesiącach od włączenia do badania w ATTRIBUTE-CM oraz od rozpoczęcia badania w APOLLO-B i HELIOS-B. Tylko w badaniu HELIOS-B przedstawiono oddzielnie wyniki dotyczące całej kohorty oraz pacjentów przyjmujących wutrisyran w monoterapii.

Syntezę ilościową wyników przeprowadzono w formie meta-analizy. Dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano pośrednich porównań bayesowskich, z użyciem metody symulacji Monte Carlo z łańcuchem Markowa. Zarówno dla miar binarnych, jak i ciągłych, rozważano model spójności efektów stałych z 3 łańcuchami, 100 000 adaptacjami, 10 000 próbami wstępnymi i 100 000 iteracjami. Do oceny zbieżności danych wykorzystano metodę statystyczną Brooksa-Gelmana-Rubina. W analizie zastosowano model efektów stałych, ponieważ wartość kryterium informacyjnego dewiancji (ang. *Deviance Information Criteria*; DIC) nie sugerowała istotnych korzyści z zastosowania modelu efektów losowych (różnica w wartościach DIC < 3).

Dla wszystkich punktów końcowych uzyskano zarówno wartości mediany, jak i średniej z rozkładu *a posteriori* (wartości te były podobne, dlatego raportowano wyłącznie średnie). Wyniki zaprezentowano w postaci tabeli ligowej, pokazującej średni rozkład *a posteriori* dla każdego wyniku. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynik wyrażono jako współczynnik hazardu (HR) z 95% przedziałem wiarygodności (CrI), a dla punktów drugorzędowych jako różnica względem placebo w zmianach wartości od poziomu wyjściowego wraz z odpowiednim przedziałem wiarygodności.

W celu klasyfikacji metod leczenia, odrębnie dla każdego z punktów, wykorzystano krzywe powierzchni pod skumulowanym rankingiem (ang. *surface under the cumulative ranking*; SUCRA). Długość okresu obserwacji została użyta jako współzmienna w modelach dla drugorzędowych punktów końcowych, aby uwzględnić różnice czasu trwania badań.

Populacja w badaniu ATTR-ACT, na tle pozostałych badań, charakteryzowała się bardziej zaawansowanym fenotypem choroby oraz gorszą przeżywalnością, w związku z czym przeprowadzono analizę wrażliwości wykluczającą to badanie.

Ryzyko błędu systematycznego oraz jakość badań oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

23.1.2 Wyniki analizy

W poniższych tabelach zaprezentowano charakterystykę populacji we włączonych badaniach (por. Tab. 143) oraz wyekstrahowane wyniki dla pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych (por. Tab. 144). Pacjenci w badaniu ATTR-ACT charakteryzowali się wyższym początkowym zaawansowaniem choroby (najmniejszy odsetek pacjentów w klasach NYHA I-II oraz wyższy poziom NT-proBNP). Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich badaniach, zarówno w ujęciu ogólnym, jak i w poszczególnych domenach (por. Rys. 54).

Tab. 143. Charakterystyka początkowa pacjentów we włączonych badaniach [Aimo 2025].

Badanie	Interwencja/placebo	Liczba pacjentów	Wiek, mediana (IQR)	AT-TRwt, n (%)	Płeć męska, n (%)	NYHA I-II, n (%)	NT-proBNP, mediana (IQR)
ATTR-ACT	Tafamidis	264	75 (46-88)	201 (76)	241 (91)	186 (71)	2996 (1752-4862)
	Placebo	177	74 (51-89)	134 (76)	157 (88)	114 (64)	3161 (1864-4825)
ATTRIBUTE-CM	Akoramidis	421	77 ± 7*	380 (90)	384 (91)	344 (82)	2326 (1332-4019)
	Placebo	211	77 ± 7*	191 (91)	186 (88)	179 (85)	2306 (1128-3754)
APOLLO-B	Patisyran	181	76 (47-85)	144 (80)	161 (89)	166 (92)	2008 (1135-2921)
	Placebo	178	76 (41-85)	144 (81)	160 (90)	165 (90)	1813 (952-3079)
HELIOS-B	Wutrysiran	326	77 (45-85)	289 (89)	299 (92)	299 (92)	2021 (1138-3312)
	Placebo	329	76 (46-85)	289 (88)	306 (93)	293 (90)	1801 (1042-3082)
	Wutrysiran (monoterapia)	196	78 (46-85)	173 (88)	178 (91)	187 (96)	2402 (1322-3868)
	Placebo	199	76 (53-85)	174 (87)	183 (92)	181 (91)	1865 (1067-3099)

*Dostępna wyłącznie średnia ± SD.

ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dziedzicznego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*); IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*)

Tab. 144. Wyniki pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji [Aimo 2025].

Badanie	Interwencja/placebo	Zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczba pacjentów	Δ6-MWT, średnia (SD)	ΔKCCQ-OS, średnia (SD)
ATTR-ACT	Tafamidis	78	-30,5 (87,9)	-3,9 (19,3)
	Placebo	76	-89,7 (105,2)	-14,6 (21,4)
ATTRIBUTE-CM	Acoramidis	79	-64,7 (113,01)	-11,5 (24,2)
	Placebo	52	-104,3 (112,9)	-21,4 (24,0)

APOLLO-B	Patisyran	73	-8,2 (288,8)*	0,5 (18,3)
	Placebo	79	-21,3 (275,7)*	-3,4 (18,1)
HELIOS-B	Wutrisyran	125	-45,4 (83,8)	-9,7 (21,2)
	Placebo	159	-71,9 (87,5)	-15,5 (23,1)
	Wutrisyran (monoterapia)	76	-59,7 (92,9)	-10,8 (23,6)
	Placebo	105	-91,8 (90,7)	-19,5 (24,5)

Badanie	Interwencja	Komparator	D1	D	D3	D4	D5	Łącznie	
ATTR-ACT	Tafamidis	Placebo	+	+	+	+	+	+	+
ATTRIBUTE-CM	Acoramidis	Placebo	+	+	+	+	+	+	+
APOLLO-B	Patisiran	Placebo	+	+	+	+	+	+	+
HELIOS-B	Vutrisiran	Placebo	+	+	+	+	+	+	+

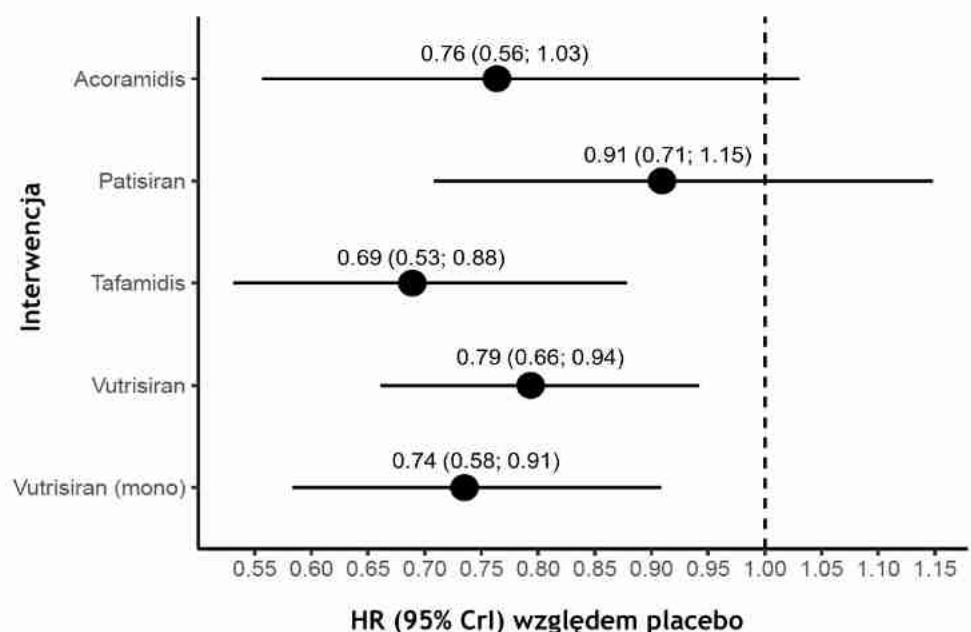
+ Niskie ryzyko błędu
 1 Umiarkowane ryzyko błędu
 ● Wysokie ryzyko błędu

Domeny:
 D1: Błąd wynikający z procesu randomizacji.
 D2: Błąd wynikający z odchylen od zamierzonej interwencji.
 D3: Błąd wynikający z brakujących danych.
 D4: Błąd pomiarów wyników.
 D5: Błąd selektywnego raportowania.

Rys. 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do analizy Aimo 2025.

23.1.2.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy

Biorąc pod uwagę pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych), tafamidis oraz wutrisyran (zarówno w skojarzeniu z tafamidisem, jak i w monoterapii) zapewniały istotną korzyść w zakresie przeżywalności w porównaniu z placebo. Tafamidis wykazał największą względną redukcję wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu z placebo (por. Rys. 55; HR = 0,69; 95% CrI: 0,53-0,88). Kolejną pozycję zajął wutrisyran w monoterapii (por. Rys. 55; HR = 0,74; 95% CrI: 0,58- 0,91). W porównaniach pośrednich nie odnotowano wyraźnych różnic w redukcji ryzyka pomiędzy terapiami (por. Tab. 145).



Rys. 55. Wyniki analizy w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, porównanie względem placebo [Aimo 2025].

Tab. 145. Porównanie pośrednie terapii celowanych ATTR-CM pod względem skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego [Aimo 2025].

Tafamidis					
0,95 (0,67; 1,31)	Wutrisyran (monoterapia)				
0,92 (0,61; 1,34)	0,99 (0,66; 1,41)	Akoramidis			
0,88 (0,64; 1,18)	0,93 (0,70; 1,22)	0,97 (0,67; 1,36)	Wutrisyran		
0,77 (0,53; 1,07)	0,82 (0,58; 1,12)	0,85 (0,57; 1,24)	0,89 (0,65; 1,18)	Patisyran	
0,69 (0,53; 0,88)	**0,74** (0,58; 0,91)	0,76 *0,56; 1,03)	**0,79** (0,66; 0,94)	0,91 (0,71; 1,15)	Placebo

**Istotność statystyczna

Wartości wyrażone jako HR (95% CrI).

Kolorem czerwonym oznaczono porównania tafamidisu i wutrisyranu.

23.1.2.2 Drugorzędowe punkty końcowe

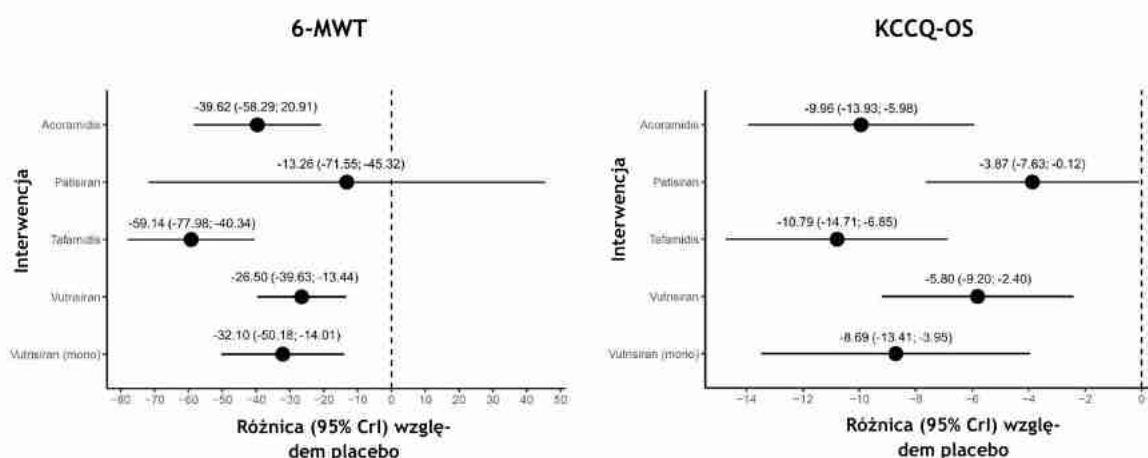
Analiza zmian dystansu w 6-MWT oraz wyników KCCQ-OS sugeruje, że wszystkie aktywne metody leczenia były istotnie skuteczniejsze niż placebo w łagodzeniu pogorszenia wydolności funkcjonalnej i jakości życia, z wyjątkiem patisyranu w zakresie 6-MWT (por. Rys. 56).

W zakresie 6-MWT, w porównaniach pośrednich między lekami istotne różnice wystąpiły między tafamidem a wutrisyranem w monoterapii (por. Tab. 146; różnica bezwzględna 27 m na korzyść tafamidu) oraz między tafamidem a wutrisyranem w populacji ogólnej (por. Tab. 146; różnica bezwzględna 33 m na korzyść tafamidu).

Pod kątem zmiany wyniku KCCQ-OS, w porównaniach pośrednich istotne różnice stwierdzono między tafamidem a patisyranem (por.

Tab. 147; różnica bezwzględna 7 punktów na korzyść tafamidu) oraz między akoramidisem a patisyranem (por.

Tab. 147; 6 punktów na korzyść akoramidu).



Rys. 56. Wyniki analizy w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, porównanie względem placebo [Aimo 2025].

Tab. 146. Porównanie pośrednie terapii celowanych ATTR-CM pod względem skuteczności w zakresie zmiany dystansu w 6-MWT [Aimo 2025].

Tafamidis	-20 (-46; 7)	** -27** (-53; -1)	** -33** (-56; -10)	-46 (-107; 15)	** -59** (-78; -40)
	Akoramidis	-8 (-33; 18)	-13 (-36; 10)	-26 (-88; 35)	** -40** (-58; -21)
		Wutrisyran (monoterapia)	-6 (-28; 17)	-19 (-80; 42)	** -32** (-50; -14)
			Wutrisyran	-13 (-73; 47)	** -27** (-40; -13)
				Patisyran	-13 (-72; 45)
					Placebo

**Istotność statystyczna

Kolorem czerwonym oznaczono porównania tafamidu i wutrisyranu.

Tab. 147. Porównanie pośrednie terapii celowanych ATTR-CM pod względem skuteczności w zakresie zmiany wyniku KCCQ-OS [Aimo 2025].

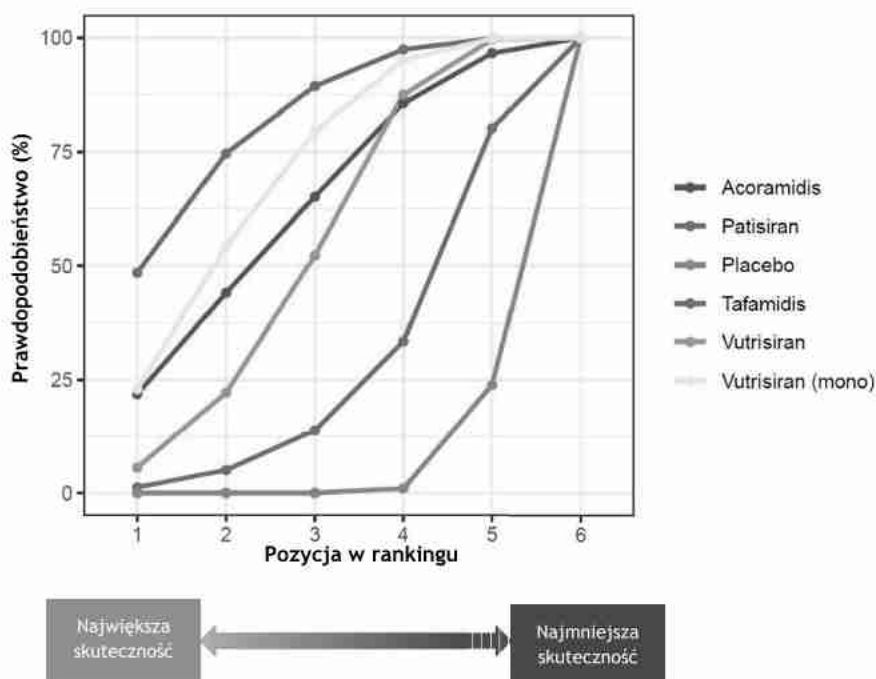
Tafamidis	-1 (-6; 5)	-2 (-8; 4)	-5 (-10; 0)	** -7** (-12; -2)	** -11** (-15; -7)
	Akoramidis	-1 (-7; 5)	-4 (-9; 1)	** -6** (-12; -1)	** -10** (-14; -6)
		Wutrisyran (monoterapia)	-3 (-9; 3)	-5 (-11; 1)	** -9** (-13; -4)
			Wutrisyran	-2 (-7; 3)	** -6** (-9; -2)
				Patisyran	** -4** (-8; 0)
					Placebo

**Istotność statystyczna

Kolorem czerwonym oznaczono porównania tafamidisu i wutrisyranu.

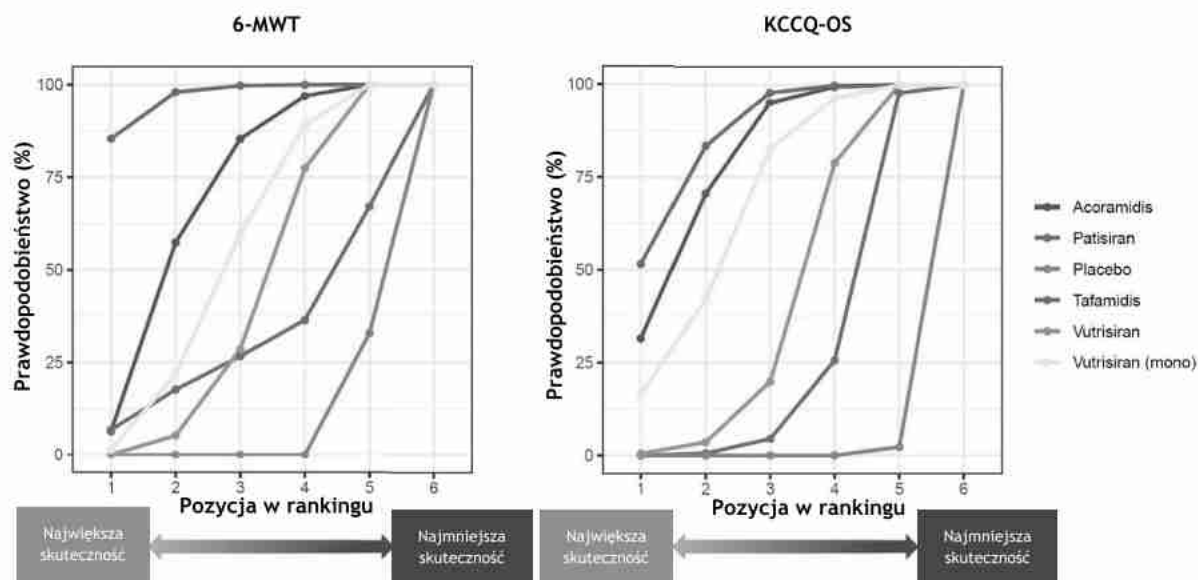
23.1.2.3 Klasyfikacja terapii

Stosowanie tafamidisu związane było z najniższym ryzykiem wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (por. Rys. 57; SUCRA = 82%). Na kolejnej pozycji uplasował się wutrisyran w monoterapii (por. Rys. 57; 70%).



Rys. 57. Wykres SUCRA dla pierwszorzędnego punktu końcowego [Aimo 2025].

W przypadku zmiany dystansu w 6-MWT krzywa dla tafamidisu znajdowała się powyżej krzywych pozostałych metod leczenia (por. Rys. 58; 97%). Za nim uplasował się akoramidis (por. Rys. 58; 69%). W zakresie zmian wyniku KCCQ-OS najwyższy współczynnik SUCRA uzyskał tafamidis (por. Rys. 58; 87%), następnie akoramidis (por. Rys. 58; 79%), a potem wutrisyran w monoterapii (por. Rys. 58; 67%).



Rys. 58. Wykres SUCRA dla drugorzędowych punktów końcowych [Aimo 2025].

23.1.2.4 Analiza wrażliwości

Po wykluczeniu z analizy badania ATTR-ACT, jedynie wutrisyran lub wutrisyran w monoterapii zapewniał istotną korzyść rokowniczą w zakresie zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo (por. Tab. 148; odpowiednio: HR = 0,73; 95% CrI: 0,58-0,91 oraz HR = 0,79; 95% CrI: 0,66-0,94). W porównaniach pośrednich nie wykazano istotnych różnic między lekami. Akoramidis, wutrisyran oraz wutrisyran w monoterapii wykazały większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu spadku dystansu w 6-MWT i wyniku KCCQ-OS.

Tab. 148. Wyniki analizy wrażliwości – skuteczność względem placebo i porównania pośrednie [Aimo 2025].

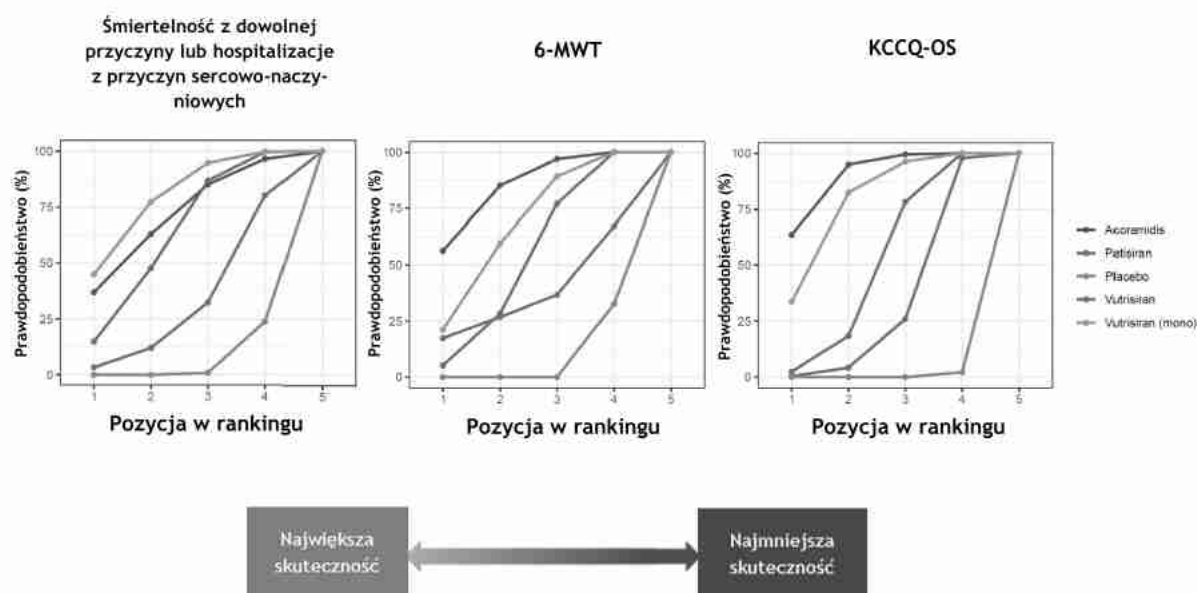
	Śmiertelność z dowolnej przyczyny lub hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych HR (95% CrI)	Δ 6-MWT, m (95% CrI)	Δ KCCQ-OS, pkt. (95% CrI)
Wutrisyran (monoterapia) vs. placebo	**0,73 (0,58; 0,91)**	**−32 (−50; −14)**	**−9 (−13; −4)**
Akoramidis	0,76 (0,56; 1,03)	**−40 (−58; −21)**	**−10 (−14; −6)**
Wutrisyran	**0,79 (0,66; 0,94)**	**−26 (−40; −13)**	**−6 (−9; −2)**

Patisyran	0,91 (0,71; 1,15)	-13 (-72; 44)	-4 (-8; 0)
Wutrisyran (monoterapia) vs. patisyran	0,82 (0,58; 1,12)	-19 (-80; 42)	-5 (-11; 1)
Akoramidis	0,85 (0,57; 1,24)	-26 (-87; 35)	** -6 (-12; -1) **
Wutrisyran	0,89 (0,65; 1,18)	-13 (-73; 46)	-2 (-7; 3)
Wutrisyran (monoterapia) vs. wutrisyran	0,93 (0,69; 1,23)	-6 (-28; 17)	-3 (-9; 3)
Akoramidis	0,97 (0,67; 1,37)	-13 (-36; 10)	-4 (-9; 1)
Wutrisyran (monoterapia) vs. akoramidis	0,99 (0,66; 1,41)	-8 (-33; 19)	-1 (-7; 5)

******Istotność statystyczna.

6-MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-min walk test*); KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*; CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, jedynie wutrisyran w monoterapii charakteryzował się krzywą SUCRA stale przewyższającą inne metody leczenia, natomiast dla obu drugorzędowych punktów końcowych najwyższy współczynnik SUCRA uzyskał akoramidis, a w dalszej kolejności wutrisyran w monoterapii (por. Rys. 59).



Rys. 59. Wyniki analizy wrażliwości – analiza SUCRA [Aimo 2025].

23.1.3 Podsumowanie i wnioski

W ramach opracowania Aimo 2025 przeprowadzono meta-analizę sieciową, na podstawie której stwierdzono, że:

- w porównaniach pośrednich nie odnotowano wyraźnych dowodów na większą bezwzględną redukcję ryzyka zgonu dla któregośkolwiek z leków,
- tafamidis wykazał największe korzyści w zakresie przeżywalności, redukcji hospitalizacji i poprawy jakości życia,

- analizy wrażliwości z wyłączeniem badania ATTR-ACT, potwierdziły skuteczność wutrisyranu.

Skuteczność terapii tafamidisem w porównaniu z placebo została potwierdzona w badaniu ATTR-ACT, w którym zaobserwowano poprawę wskaźników przeżywalności oraz drugorzędowych punktów końcowych. Meta-analiza potwierdziła, że monoterapia wutrisyranem zapewnia, porównywalną z tafamidisem, korzyść w zakresie redukcji śmiertelności. Dodatkowo, monoterapia wutrisyranem zajęła wysokie pozycje w rankingach SUCRA dotyczących jakości życia i wydolności funkcjonalnej, co potwierdza istotną rolę leku w terapii pacjentów z ATTR-CM.

Autorzy analizy podkreślili, że badanie ATTR-ACT obejmowało populację z bardziej zaawansowaną chorobą, wyższą częstością występowania ATTRv oraz inną bazową terapią farmakologiczną niż w pozostałych ocenianych badaniach. Rozbieżność wyjściowych charakterystyk pacjentów mogła częściowo wpłynąć na wyraźniejszy efekt terapeutyczny w zakresie przeżywalności i redukcji liczby hospitalizacji. Bardziej zaawansowany obraz kliniczny w kohorcie ATTR-ACT mógł wzmocnić wpływ tafamidisu na kluczowe punkty końcowe, co z kolei mogło wpłynąć niekorzystnie na wiarygodność porównań pośrednich.

Dodatkowym ograniczeniem analizy, wynikającym z rozbieżności w projektach badań, były różnice czasu obserwacji. Dłuższy okres obserwacji mógł wiązać się z wyraźniejszymi efektami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, co mogło wpłynąć niekorzystnie na jakość porównań pośrednich, w szczególności w przypadku patisyranu. Należy również zaznaczyć, że porównywane badania różniły się pod kątem definicji pierwszorzędnego punktu końcowego. Możliwym czynnikiem zakłócającym jest również dopuszczenie terapii tafamidisem jako elementu leczenia podstawowego w trzech badaniach. Ograniczeniem analizy jest również mała liczba włączonych badań oraz brak przeprowadzenia systematycznego przeglądu literatury, w celu zidentyfikowania analiz post-hoc.

23.2 Badanie Fraix 2025

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

23.2.1 Cel i metodologia badania

Celem badania Fraix 2026 był opis zmian parametrów kardiologicznych u pacjentów z ATTRv o fenotypie mieszanym, którzy byli początkowo leczeni tafamidisem, a następnie zmienili terapię na leki oparte na RNAi lub dołączyli je do dotychczasowego leczenia.

23.2.1.1 Projekt badania

Badanie Fraix 2026 było wynikiem współpracy 10 ośrodków eksperckich stowarzyszonych w krajowych sieciach ds. chorób rzadkich, poświęconych amyloidozie serca. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz odpowiednimi przepisami krajowymi. Według regulacji francuskich, badanie nie wymagało uprzedniej zgody komisji bioetycznej, ponieważ miało charakter retrospektywny i obejmowało analizę wcześniej zgromadzonych oraz zanonimizowanych danych. Ze względu na retrospektywny i eksploracyjny charakter badania nie przeprowadzono obliczenia wielkości próby – uwzględniono wszystkich kwalifikujących się pacjentów, których wyniki były dostępne w okresie badania. Dane zbierano, bazując na rejestrach szpitalnych, przy użyciu predefiniowanego, ustandaryzowanego formularza udostępnionego wszystkim ośrodkom.

23.2.1.2 Kryteria kwalifikacji uczestników

Pacjentów identyfikowano na podstawie dokumentacji szpitalnej. Włączeni pacjenci musieli spełniać następujące kryteria:

- wiek powyżej 18 lat,
- potwierdzona ATTRv,
- zajęcie serca (mogło występować przed rozpoczęciem terapii tafamidisem lub w jej trakcie),
- początkowe leczenie tafamidisem, po którym wprowadzono terapię RNAi (patisyranem lub wutrisiranem), trwającą co najmniej rok.

Dziedziczny charakter ATTR określano na podstawie sekwencjonowania genetycznego. Zajęcie serca oceniano przy użyciu klasyfikacji niewydolności serca według *New York Heart Association* i potwierdzano za pomocą echokardiografii przezklatkowej (ang. *transthoracic echocardiography*; TTE), scyntygrafii kośćca oraz wykluczenia dyskrazji plazmocytowych. Włączeni pacjenci musieli znajdować się w klasie II lub III wg NYHA, bądź w klasie I przy stężeniu NT-proBNP > 500 pg/ml lub BNP > 100 pg/ml.

23.2.1.3 Gromadzenie danych

W okresie od października 2023 r. do maja 2024 r. retrospektywnie zebrano dane pacjentów, którzy rozpoczęli monoterapię tafamidisem w latach 2010-2022 i przeszli na leczenie RNAi lub dołączyli je do ówczesnej terapii w latach 2018-2023. Dane demograficzne, kliniczne (wywiad chorobowy, badanie fizykalne, klasa NYHA), laboratoryjne (NT-proBNP, troponina) oraz radiologiczne zbierano podczas:

- a. wizyty najbliższej momentowi włączenia tafamidisu (punkt wyjściowy),
- b. wizyty najbliższej rozpoczęciu leczenia RNAi (tj. w momencie zmiany na RNAi lub jego dołączenia po monoterapii tafamidsem),
- c. zakończenia okresu obserwacji (po rozpoczęciu leczenia RNAi).

Badanie TTE wykorzystano do oceny grubości ścian lewej komory serca (ang. *left ventricular wall thickness*; LVWT) oraz przebudowy jamy lewej komory, zgodnie ze standardowymi kryteriami *American Society of Echocardiography*. Funkcję skurczową lewej komory oceniano na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*; LVEF), przy użyciu dwupłaszczyznowej metody Simpsona oraz obliczeń globalnego odkształcenia podłużnego (ang. *global longitudinal strain*; GLS). Scyntyografię kości wykonywano z użyciem kwasu ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylowego lub pirofosforanu ^{99m}Tc . Ekspersi w każdym ośrodku oceniali retencję radioznacznika w sercu według skali wzrokowej Peruginiego i wsp.:

- stopień 0 – brak wychwytu w sercu,
- stopień 1 – łagodny wychwyt, mniejszy niż w kościach,
- stopień 2 – umiarkowany wychwyt, równy wychwytowi w kościach,
- stopień 3 – wysoki wychwyt, większy niż w kościach.

Jeden ośrodek stosował alternatywną metodę ilościową obejmującą fazę wczesną oraz stosunek serca do śródpiersia w projekcji przedniej.

Zajęcie układu nerwowego mierzono przy użyciu skali *Familial Amyloid Polyneuropathy* (FAP), opracowanej przez Centrum Referencyjne ds. Rzadkich Neuropatii Obwodowych, przy użyciu metodologii zaproponowanej przez francuski urząd ds. zdrowia. Klasyfikacja FAP ocenia zdolność poruszania się w trzystopniowej skali opartej na stopniu wymaganej pomocy.

23.2.1.4 Punkty końcowe

Głównym punktem końcowym była ogólna odpowiedź po rozpoczęciu leczenia RNAi. Progresa kardiologiczną u pacjentów z ATTR definiuje się jako pogorszenie co najmniej jednego markera w każdej z poniższych domen:

- klinicznych i funkcjonalnych punktów końcowych,
- zaawansowania choroby ocenianego na podstawie biomarkerów i wskaźników laboratoryjnych,
- zaawansowania choroby w badaniach obrazowych i parametrach elektrokardiograficznych.

W każdej z domen zastosowano predefiniowane progi odpowiedzi. W przypadku odpowiedzi klinicznej i funkcjonalnej pogorszenie lub poprawę definiowano jako zmianę klasy NYHA. Dla odpowiedzi laboratoryjnej wymagana była zmiana o $\geq 30\%$ w stężeniu BNP/NT-proBNP. W obrazowaniu serca pogorszenie lub poprawę definiowano jako zmianę o ≥ 2 mm w LVWT, $\geq 5\%$ w LVEF, $\geq 1\%$ w GLS lub o jeden stopień w dysfunkcji rozkurczowej. Ogólna odpowiedź

wymagała zgodnych zmian we wszystkich domenach. Wszystkie wyniki były oceniane niezależnie przez dwóch zaślepionych ekspertów, z rozstrzygnięciem przez konsensus w przypadku rozbieżności.

Drugorzędowym punktem końcowym była odpowiedź subkliniczna, definiowana wyłącznie przy użyciu punktów końcowych laboratoryjnych i obrazowych, z zastosowaniem tych samych progów co w przypadku odpowiedzi globalnej. Ponadto odpowiedzi kliniczne, laboratoryjne i obrazowe analizowano oddzielnie dla każdego parametru.

23.2.1.5 Analiza wyników

Do podsumowania danych wykorzystano statystykę opisową. Do porównań między dwoma niezależnymi punktami czasowymi zastosowano testy t-Studenta lub Wilcozona dla zmiennych ciągłych oraz testy chi² lub dokładny test Fishera dla zmiennych kategoriycznych. W celu oceny trendów w pomiarach powtarzanych u poszczególnych pacjentów, zastosowano liniowe modele efektów mieszanych z losowymi punktami przecięcia, co pozwoliło uwzględnić korelacje oraz brakujące dane. Dla pomiarów powtarzanych o rozkładzie innym niż normalny jako analizy wrażliwości zastosowano testy Friedmana. Nie przeprowadzono imputacji danych – analizy oparto wyłącznie na dostępnych obserwacjach. Do oceny normalności rozkładów zastosowano test Shapiro-Wilka. Porównania parzyste post-hoc skorygowano metodą Bonferroniego, a próg istotności statystycznej ustalono na poziomie $p < 0,05$

23.2.2 Wyniki badania

Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania została przedstawiona w poniższej tabeli. Spośród 70 pacjentów z ATTRv i zajęciem serca, którzy otrzymywali terapię RNAi, 50 spełniło predefiniowane kryteria włączenia do badania.

Inicjacja terapii tafamidisem odbywała się w latach 2010-2022, przy czym 34% uczestników rozpoczęło terapię od roku 2018. Zmiana na RNAi lub jego dołączenie miało miejsce w latach 2018-2023. Decyzja o zmianie lub rozszerzeniu terapii była podejmowana przez multidyscyplinarny zespół medyczny i najczęściej stanowiła odpowiedź na progresję neurologiczną ($n = 40$; 80%). Progresję kardiologiczną stwierdzono u 8% pacjentów, a współwystępowanie pogorszenia neurologicznego i kardiologicznego zaobserwowano u 10% uczestników. Trzydziestu trzech pacjentów (66%) przerwało stosowanie tafamidisu i przeszło na monoterapię RNAi. U pozostałych uczestników (34%) zastosowano terapię skojarzoną. Pacjenci otrzymywali monoterapię tafamidisem średnio przez prawie 4 lata przed rozpoczęciem stosowania RNAi. Na koniec okresu obserwacji leczenie RNAi (z tafamidisem w przypadku dołączenia lub bez niego w przypadku zamiany) trwało średnio 2,5 roku.

Tab. 149. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne, w tym status neurologiczny i kardiologiczny [Fraix 2026].

Parametr	Pacjenci (N = 50)
Wiek w chwili diagnozy, lata, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	63 (58-70)

Płeć męska, n (%)	33 (66)
<i>Mutacje transtyretyny</i>	
Val30Met, n (%)	24 (48)
Ser77Tyr, n (%)	5 (10)
IL107Val, n (%)	5 (10)
Val122Ile, n (%)	2 (4)
Inne, n (%)	14 (28)
<i>Ocena wg Peruginiego (scyntygrafia kości) (n = 29)</i>	
0, n (%)	3 (10)
1, n (%)	2 (7)
2, n (%)	11 (38)
3, n (%)	13 (45)
<i>Wynik FAP (n = 28)</i>	
0, n (%)	1 (4)
1, n (%)	24 (86)
2, n (%)	2 (7)
3, n (%)	1 (4)
<i>Klasyfikacja NYHA (n = 47)</i>	
I, n (%)	21 (45)
II, n (%)	25 (53)
III, n (%)	1 (2)
<i>Markery laboratoryjne</i>	
NT-proBNP, ng/l, mediana (rozstęp międzykwartylowy) (n = 36)	317 (176-786)
Troponina, ng/l, mediana (rozstęp międzykwartylowy) (n = 26)	21 (14-37)
<i>Parametry EKG</i>	
Zaburzenia przewodzenia komorowego (LBBB/RBBB), n (%) (n = 33)	6 (18)
Migotanie przedsionków, n (%)	6 (13)

(n = 47)	
Stymulator serca, n (%) (n = 50)	2 (4)
<i>Parametry echokardiograficzne (TTE)</i>	
LVWT, mm, mediana (rozstęp międzykwartylowy) (n = 47)	14 (12-16)
sPAP, mmHg, mediana (rozstęp międzykwartylowy) (n = 24)	33 (30-40)
GLS, %, mediana (rozstęp międzykwartylowy) (n = 36)	15 (11-17)
LVEF, %, mediana (rozstęp międzykwartylowy) (n = 47)	63 (59-70)

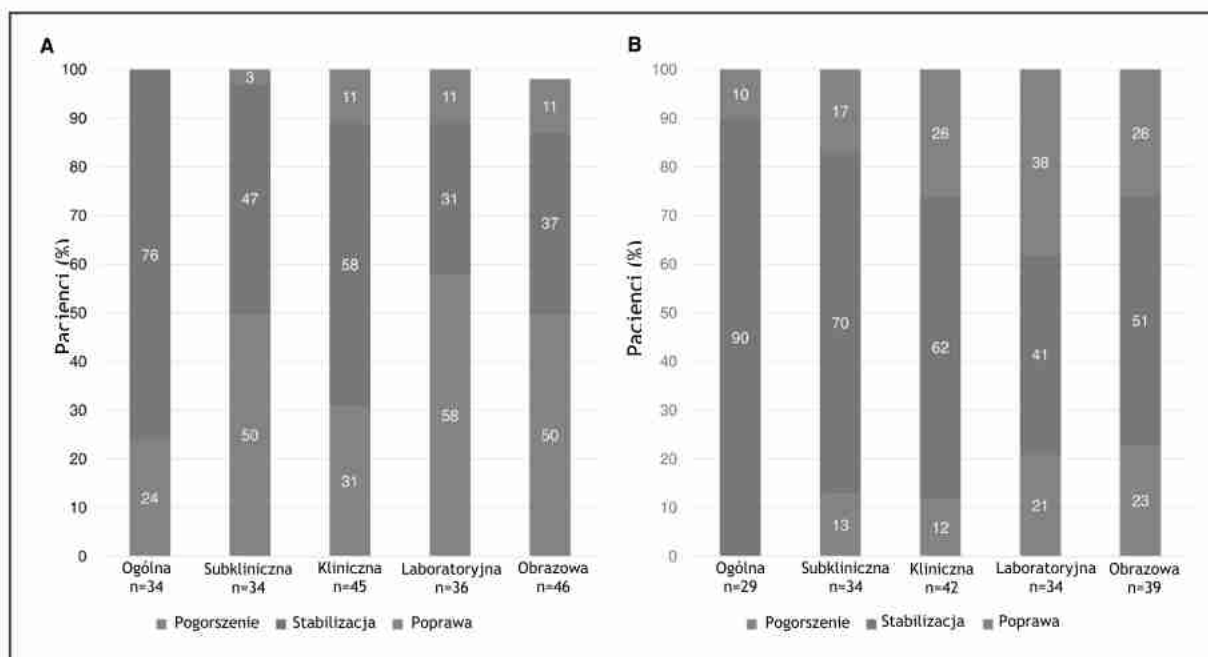
EKG – elektrokardiogram; FAP – skala *Familial Amyloid Polyneuropathy*; GLS – globalne odkształcenie podłużne (ang. *global longitudinal strain*); LBBB/RBBB – blok lewej/prawej odnogi pęczka Hissa (ang. *left or right bundle branch block*); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LVWT – grubość ściany lewej komory (ang. *left ventricular wall thickness*); NT-proBNP – N-końcowy pro-B-natriuretyczny peptyd; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); TTE – echokardiografia przezklatkowa (ang. *transthoracic echocardiography*); sPAP – skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *systolic pulmonary artery pressure*)

Ocenę każdego z parametrów monitorowania kardiologicznego przeprowadzono u pacjentów, dla których dostępne były dane we wszystkich domenach zdefiniowanych w konsensusie eksperckim.

Ogólna analiza wykazała, że podczas monoterapii tafamidisem (pełny zestaw danych w trzech domenach: n = 34) u 24% pacjentów nastąpiło pogorszenie, 76% pozostało w stanie stabilnym, a u żadnego nie nastąpiła poprawa. Podczas stosowania leków RNAi (kompletny zestaw danych w trzech domenach: n = 29) u żadnego pacjenta nie doszło do pogorszenia, u 10% nastąpiła poprawa, a stan 90% uczestników uległ stabilizacji (por. Rys. 60).

W odniesieniu do klasy NYHA, u 31% pacjentów stwierdzono pogorszenie, 58% uczestników było stabilnych, a u 11% zaobserwowano poprawę podczas monoterapii tafamidisem (n = 45). Po zmianie terapii na RNAi lub jego dołączeniu (n = 42), u 12% pacjentów wystąpiło pogorszenie, u 62% ustabilizowanie, a u 26% poprawa (por. Rys. 60).

Oceniono również odpowiedź subkliniczną na leczenie, biorąc pod uwagę wyłącznie punkty końcowe laboratoryjne i obrazowe. Większa liczba pacjentów uzyskała poprawę subkliniczną (jednoczesna poprawa w zakresie biomarkerów i obrazowania) podczas otrzymywania RNAi w porównaniu z monoterapią tafamidisem (17% vs 3%), a mniejsza liczba uległa pogorszeniu (jednoczesna progresja w biomarkerach i obrazowaniu) (13% vs 50%) (por. Rys. 60).



Opracowanie własne na podstawie Fraix 2026

Rys. 60. Odpowiedzi na monoterapię tafamidsem (A) oraz leczenie RNAi (B) [Fraix 2026].

Podobne wyniki zaobserwowano przy oddzielnej analizie kryteriów klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych (por. Tab. 150). Zastosowano liniowe modele efektów mieszanych, w celu oceny zmian w zakresie biomarkerów kardiologicznych i parametrów echokardiograficznych w okresie stabilizacji (tafamidis) oraz w okresie terapeutycznym (RNAi). Czas miał istotny wpływ na poziom troponiny ($F(2,43) = 5,33$; $p = 0,009$) oraz LVEF ($F(2,81) = 6,62$; $p = 0,002$), podczas gdy trendy dla NT-proBNP, LVWT, skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej i GLS nie osiągnęły istotności statystycznej. Analizy post-hoc wykazały, że poziom troponiny wzrósł istotnie w okresie stabilizacji (MD = +7,0 pg/ml; 95% CI: 1,9-12,1; $p = 0,031$), ale obniżył się pod wpływem leków RNAi (MD = -6,4 pg/ml; 95% CI: od -11,4 do -1,5; $p = 0,043$). Podobnie, LVEF uległa istotnemu zmniejszeniu w okresie stabilizacji (MD = -4,1%; 95% CI od -6,9 do -1,4; $p = 0,012$), lecz ustabilizowała się po rozpoczęciu stosowania leków RNAi, co doprowadziło do ogólnego spadku w porównaniu z punktem wyjściowym (MD = -4,6%; 95% CI: od -7,5 do -1,8; $p = 0,005$). Zmiany NT-proBNP i LVEF wykazywały podobne wzorce czasowe, z początkowym pogorszeniem w okresie stosowania tafamidisu, po którym nastąpiła stabilizacja po włączeniu RNAi. W przeciwieństwie do tego, GLS wykazywał progresywny spadek w kolejnych punktach czasowych, podczas gdy LVWT wykazywała łagodny, lecz ciągły wzrost. Żaden z tych trendów nie osiągnął istotności statystycznej, co prawdopodobnie wynika z ograniczonej wielkości próby i zmienności między pacjentami.

Pacjenci z większym wyjściowym obciążeniem kardiomiopatią wykazywali większe prawdopodobieństwo progresji kardiologicznej podczas monoterapii tafamidsem, szczególnie w grupie spełniającej trzy kryteria wyjściowe. U pacjentów z dwoma kryteriami wyjściowymi większość pozostała stabilna. Po rozpoczęciu leczenia RNAi, 11% pacjentów z ≥ 2 kryteriami

wyjściowymi uzyskało poprawę, 89% osiągnęło stabilizację, a u żadnego nie zaobserwowano dalszego pogorszenia.

Tab. 150. Analiza parametrów kardiologicznych z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych przed i po zmianie leczenia na terapię RNAi [Fraix 2026].

Parametr	Efekt stały (Test omnibus), F(df1, df2), p	Losowy punkt przecięcia, wariancja, p	Porównania post-hoc dla czasu, średnia różnica (95% CI); p		
			Okres stabilizacji	Koniec okresu RNAi vs. wartości wyjściowe	RNAi
NT-proBNP (pg/ml)	1,97 (2, 64) p = 0,15	167 936 p < 0,001	—	—	—
Troponina (pg/ml)	5,33 (2, 43) p = 0,009	549 p < 0,001	7,0 (1,9; 12,1) p = 0,031	0,6 (-5,4; 6,6) p = 1,00	-6,4 (-11,4; -1,5) p = 0,043
LVWT (mm)	1,22 (2, 82) p = 0,30	5,39 p < 0,001	—	—	—
sPAP (mmHg)	0,16 (2, 41) p = 0,85	$1,06 \times 10^{-5}$ p < 0,001	—	—	—
GLS (%)	0,91 (2, 63) p = 0,41	$1,68 \times 10^{-5}$ p < 0,001	—	—	—
LVEF (%)	6,62 (2, 81) p = 0,002	55,8 p < 0,001	-4,1 (-6,9; -1,4) p = 0,012	-4,6 (-7,5; -1,8) p = 0,005	-0,5 (-3,4; 2,4) p = 1,00

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); df1 – stopnie swobody licznika; df2 – stopnie swobody mianownika; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LVWT – grubość ściany lewej komory (ang. *left ventricular wall thickness*); NT-proBNP – N-końcowy pro-B-natriuretyczny peptyd; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); TTE – echokardiografia przez-klatkowa (ang. *transthoracic echocardiography*); sPAP – skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *systolic pulmonary artery pressure*)

23.2.3 Podsumowanie i wnioski

Badanie Fraix 2026 stanowi wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, opisujące zmiany parametrów kardiologicznych u 50 pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia z tafamidisu na RNAi lub dołączono RNAi do tafamidisu.

W momencie rozpoczęcia terapii tafamidsem większość pacjentów prezentowała łagodny fenotyp neurologiczny, a około połowa z nich wykazywała objawy umiarkowanej niewydolności serca (klasa NYHA II). Choć w większości przypadków progresja neurologiczna była

wskazywana jako główna przyczyna modyfikacji schematu terapeutycznego, dane zarejestrowane przed zmianą leczenia wyraźnie wskazywały na progresję kardiologiczną podczas terapii tafamidisem.

Jak wykazało badanie, po zmianie terapii na RNAi lub jego dołączeniu, u mniejszej liczby pacjentów wystąpiło nasilenie objawów kardiologicznych oraz zmiany w parametrach laboratoryjnych lub obrazowych.

Wśród głównych ograniczeń badania należy wymienić:

- retrospektywny charakter,
- brak randomizacji,
- relatywnie małą populację pacjentów, wynikającą z rzadkiego występowania ATTRv z zajęciem serca,
- brak możliwości wykluczenia zmienności w kompletności i jakości danych, wynikający z retrospektywnego projektu badania,
- brak imputacji danych,
- brak przeprowadzenia oszacowania wielkości próby, mogący skutkować ograniczeniem mocy statystycznej testów,
- różnice w lokalnych praktykach klinicznych, zwiększające ryzyko niepełnych i niespójnych ocen w czasie, prowadzących do niedoszacowania progresji u pacjentów, których stan określono jako stabilny.

Z perspektywy niniejszego raportu, kluczowym ograniczeniem jest brak informacji o liczbie pacjentów, otrzymujących wutrisyran oraz brak prezentacji wyników w tej podgrupie uczestników. Dodatkowo, należy podkreślić, że do badania Fraix 2026 kwalifikowali się pacjenci z fenotypem mieszanym, co ogranicza możliwość wnioskowania w zakresie skuteczności praktycznej w populacji pacjentów z fenotypem przeważająco kardiologicznym. Warto również zauważyć, że w badaniu nie wyodrębniono grupy kontrolnej, co ogranicza możliwość wnioskowania w zakresie efektu terapeutycznego zamiany tafamidisu na leki RNAi lub stosowania terapii skojarzonej.

23.3 Badanie Claggett 2026



23.3.1 Cel i metodologia badania

Celem badania Claggett 2026 było porównanie czasu wystąpienia korzyści w zakresie śmiertelności, występujących w wyniku zastosowania stabilizatorów TTR i leków wyciszających TTR wśród pacjentów z ATTR-CM

W analizie wykorzystano opublikowane dane z trzech randomizowanych badań klinicznych dotyczących ATTR-CM – ATTR-ACT (tafamidis), ATTRIBUTE-CM (akoramidis) oraz HELIOS-B (wutrisyran). Z głównych publikacji każdego badania wyodrębniono dane dotyczące czasu do wystąpienia zgonu, przy użyciu oprogramowania do digitalizacji. Wyodrębnione współczynniki hazardu porównano z wcześniej opublikowanymi wynikami. Analogicznie postępowano z danymi dotyczącymi czasu do wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego niezakończono zgonem, które były dostępne dla dwóch z trzech badań – ATTR-ACT i ATTRIBUTE-CM.

Do wyodrębnionych danych dopasowano parametryczne modele przeżycia, umożliwiające liniowe lub nieliniowe modelowanie hazardu bazowego oraz różnic efektów w czasie. Pierwszy model, wykorzystany w celu przetestowania równości efektów między badaniami, obejmował współzmiennie reprezentujące badanie, zrandomizowane leczenie oraz ich interakcję. Drugi model uwzględniał współzmiennie reprezentujące badanie i zrandomizowane leczenie przy założeniu, że efekty leczenia nie różniły się między badaniami. Stopnie swobody wybrano poprzez minimalizację kryterium informacyjnego Akaike. Porównano chwilowe współczynniki hazardu między badaniami i obliczono połączony chwilowy współczynnik hazardu.

W celu ilościowego określenia czasu do uzyskania korzyści klinicznej, oszacowano moment, w którym HR efektu leczenia spadł poniżej 0,80, przy czym przedziały ufności uzyskano metodą bootstrappingu. Dodatkowo oceniono czas do uzyskania korzyści klinicznej dla zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem oraz chwilowy HR podczas fazy przedłużonej.

23.3.2 Wyniki

Zdigitalizowane krzywe Kaplana-Meiera dla śmiertelności przedstawiono na Rys. 61A. Choć wskaźniki wystąpienia zdarzeń w każdym z badań były odmienne, profile przeżycia grup terapeutycznych były porównywalne do około 12-18 miesiąca po rozpoczęciu terapii.

Chwilowe współczynniki HR wraz z przedziałami ufności przedstawiono na Rys. 61B. Oszacowane wartości HR wraz z odpowiednimi przedziałami ufności oraz miary heterogeniczności między badaniami w 6., 12. i 18. miesiącu obserwacji przedstawiono w Tab. 151. Porównując chwilowe współczynniki HR we wszystkich punktach czasowych obserwacji, nie stwierdzono dowodów na występowanie różnic w trajektoriach efektu leczenia między badaniami ($p = 0,96$).

Na podstawie połączonych danych uzyskano silne dowody wystąpienia ogólnego efektu terapeutycznego ($p < 0,001$) oraz na jego wzmocnienia w czasie trwania obserwacji, przy istotnej interakcji czasu i leczenia ($p < 0,001$) (por. Rys. 61C). Oszacowano, że HR efektu leczenia w odniesieniu do śmiertelności spada poniżej 0,80 około 15. miesiąca od randomizacji (95% CI: 10-19) i ulega wzmocnieniu w całym okresie obserwacji.

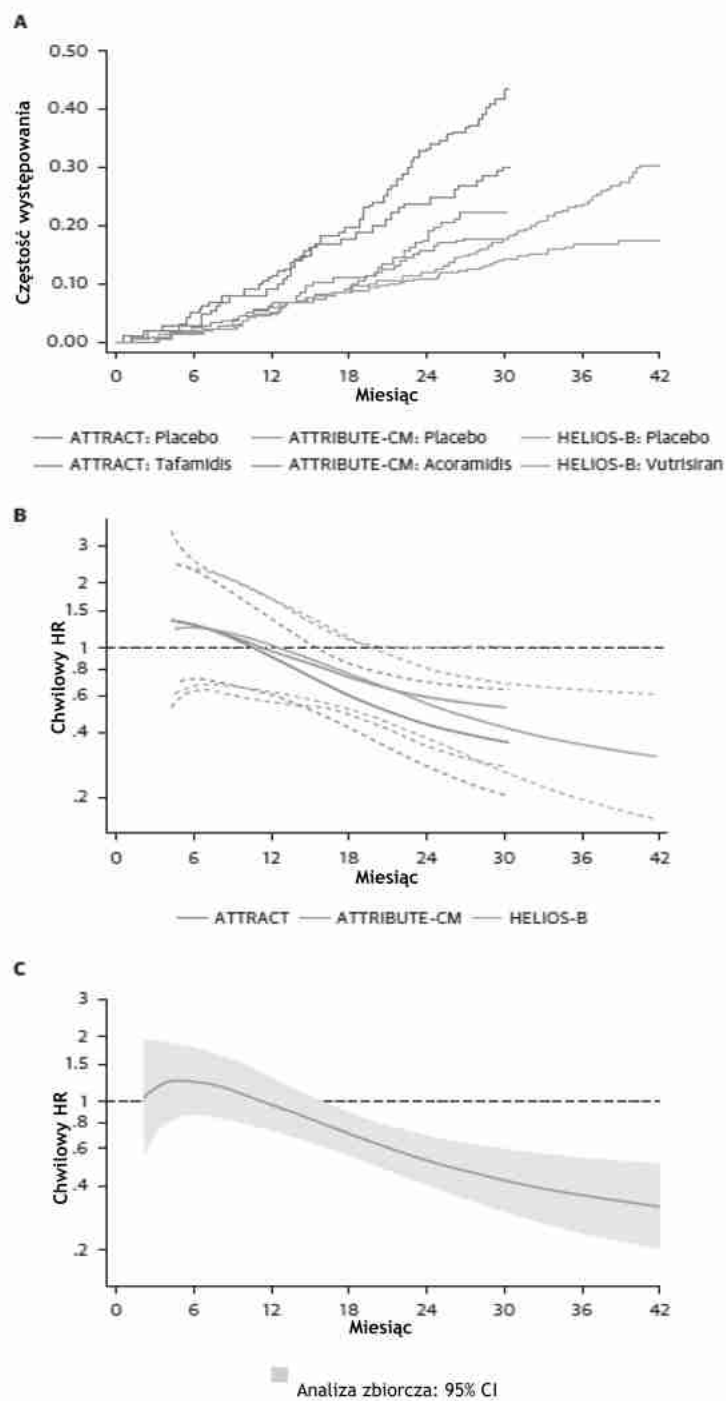
Spójność wnioskowania potwierdzono w ramach analiz wrażliwości, wykorzystujących alternatywne specyfikacje modeli ($p > 0,95$ dla interakcji leczenie-badanie oraz $p < 0,01$ dla różnic efektów leczenia w czasie).

W badaniach ATTRIBUTE i ATTR-ACT, w których raportowano zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem, korzyści kliniczne pojawiały się o około rok wcześniej niż w przypadku śmiertelności (por. Rys. 62). W dodatkowej analizie połączonych danych, korzyść w zakresie śmiertelności wydaje się wzmacniać w okresie otwartej fazy przedłużonej (por. Rys. 63).

Tab. 151. Szacunki dotyczące efektu terapeutycznego w zakresie śmiertelności [Claggett 2026].

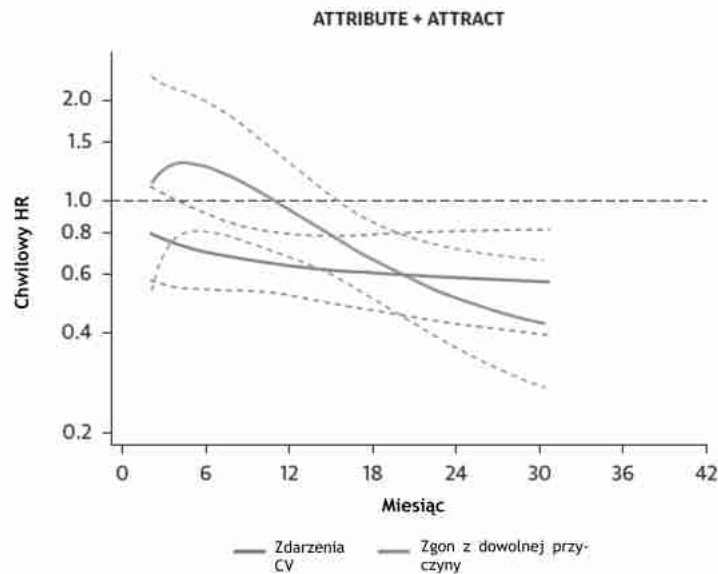
	6. miesiąc obserwacji	12. miesiąc obserwacji	18. miesiąc obserwacji
<i>HR (95% CI)</i>			
ATTR-ACT	1,28 (0,71-2,31)	0,91 (0,60-1,38)	0,61 (0,43-0,86)
ATTRIBUTE-CM	1,25 (0,63-2,50)	0,97 (0,56-1,70)	0,73 (0,49-1,09)
HELIOS-B	1,25 (0,65-2,40)	1,03 (0,62-1,70)	0,75 (0,51-1,10)
<i>Miary heterogeniczności</i>			
I^2	0,00	0,00	0,00
Tau^2	0,00	0,00	0,00
p	1,00	0,93	0,69

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*)

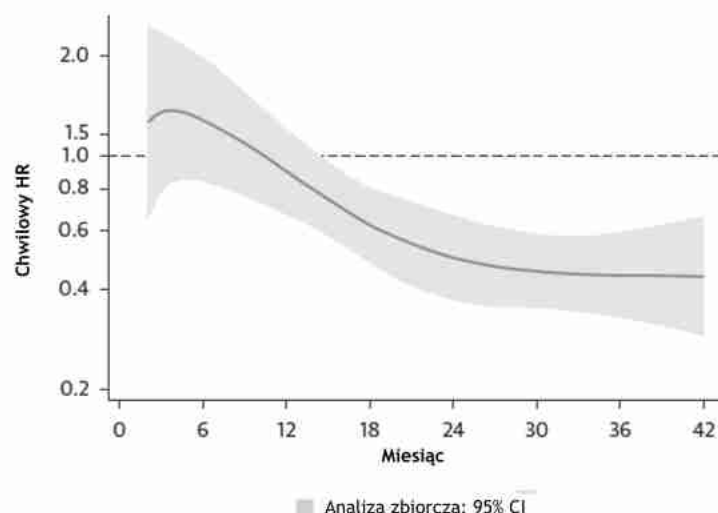


(A) Krzywe przeżycia dla ramion interwencji oraz grup placebo w badaniach ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM i HELIOS-B. (B) Chwilowe współczynniki hazardu (linie ciągłe w kolorze) oraz 95% przedziały ufności (przerwane linie w kolorze) dla badań ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM i HELIOS-B. (C) Połączony chwilowy współczynnik hazardu (linia ciągła) oraz 95% przedział ufności (oznaczony kolorem).

Rys. 61. Wyniki analizy w zakresie śmiertelności [Claggett 2026].



Rys. 62. Wyniki analizy w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem [Claggett 2026].



Rys. 63. Wyniki analizy w zakresie śmiertelności z uwzględnieniem danych z okresu fazy przedłużonej [Claggett 2026].

23.3.3 Podsumowanie i wnioski

W ramach analizy Claggett 2026 wykazano, że pomimo występowania różnic w początkowej charakterystyce pacjentów z ATTR-CM w badaniach ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM oraz HELIOS-B, ogólna korzyść terapeutyczna w zakresie śmiertelności jest zbliżona. Stwierdzono, że efekty stosowania leków wyciszających TTR i stabilizatorów TTR pojawiają się z kilkunastomiesięcznym opóźnieniem i narastają w czasie. Zaobserwowano jednak, że efekty w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem pojawiają się wcześniej niż w przypadku wyników dotyczących śmiertelności.

Bazowanie analiz na danych wyekstrahowanych z krzywych Kaplana-Meiera pociąga za sobą ograniczenia wynikające z braku precyzji manualnego wyodrębnienia danych, niskiej rozdzielczości opublikowanych krzywych, braku dostępu do współzmiennych wymaganych do korekt modelu i/lub stratyfikacji, a także skrócenia opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera. Czynniki te mogą prowadzić do niepełnego odwzorowania danych na poziomie indywidualnych pacjentów. Należy również podkreślić, że jednym z ograniczeń analizy są różnice w definicjach punktów końcowych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych, występujące między badaniami.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej [AOTMiT 2016].	13
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.	17
Rys. 3. Różnice w wyjściowych profilach ryzyka (A) oraz śmiertelnościach w grupach placebo (B) w poszczególnych badaniach [Autherith 2025].	24
Rys. 4. Wyniki dotyczące śmiertelności i występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [Autherith 2025].	28
Rys. 5. Wyniki dotyczące jakości życia, sprawności funkcjonalnej i poziomu NT-proBNP [Autherith 2025].	30
Rys. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach klinicznych [Prata 2025].	33
Rys. 7. Wyniki badań klinicznych dotyczące śmiertelności z dowolnej przyczyny [Prata 2025].	37
Rys. 8. Wyniki badań klinicznych dotyczące śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [Prata 2025].	37
Rys. 9. Analiza w podgrupach dotycząca śmiertelności z dowolnej przyczyny [Prata 2025].	38
Rys. 10. Analiza bezpieczeństwa – poważne zdarzenia niepożądane [Prata 2025].	39
Rys. 11. Analiza bezpieczeństwa – sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane [Prata 2025].	39
Rys. 12. Analiza bezpieczeństwa – sercowo-naczyniowe poważne zdarzenia niepożądane [Prata 2025].	39
Rys. 13. Analiza bezpieczeństwa – wszystkie zdarzenia niepożądane [Prata 2025].	40
Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT i badaniach nierandomizowanych [Antonopoulos 2025].	57
Rys. 15. Wyniki meta-analizy w zakresie śmiertelności całkowitej [Antonopoulos 2025].	58
Rys. 16. Wyniki meta-analizy w zakresie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [Antonopoulos 2025].	59
Rys. 17. Wyniki meta-analizy w zakresie śmiertelności całkowitej (A) i hospitalizacji z dowolnej przyczyny (B) [Facin 2025].	65
Rys. 18. Wyniki meta-analizy w zakresie 6-MWT (A) i KCCQ-OS (B) [Facin 2025].	67
Rys. 19. Wyniki meta-analizy w poziomie NT-proBNP w surowicy [Facin 2025].	68
Rys. 20. Ocena ryzyka błędu w badaniach RCT i analizach post-hoc/eksploracyjnych [Piragine 2025].	82
Rys. 21. Ryzyko względne śmiertelności z dowolnej przyczyny w badaniach RCT u pacjentów z ATTR-CM.	83

Rys. 22. Ryzyko względne śmiertelności z dowolnej przyczyny w badaniach obserwacyjnych u pacjentów z ATTR-CM.	84
Rys. 23. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniach RCT.	88
Rys. 24. Ryzyko względne przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach RCT [Piragine 2025].	89
Rys. 25. Ryzyko względne niewydolności serca w badaniach RCT [Piragine 2025].	90
Rys. 26. Ryzyko względne upadku w badaniach RCT [Piragine 2025].	91
Rys. 27. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego (badania pierwotne) – diagram PRISMA.....	105
Rys. 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych.	111
Rys. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu HELIOS-B.....	111
Rys. 30. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w poszczególnych subpopulacjach pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem.	136
Rys. 31. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w poszczególnych subpopulacjach pacjentów w badaniu HELIOS-B.	137
Rys. 32. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem.	140
Rys. 33. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B.....	140
Rys. 34. Zgon z dowolnej przyczyny w poszczególnych subpopulacjach pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem.	142
Rys. 35. Zgon z dowolnej przyczyny w poszczególnych subpopulacjach pacjentów w badaniu HELIOS-B.	143
Rys. 36. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem.	147
Rys. 37. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w całej populacji badania HELIOS-B.	148
Rys. 38. Utrzymanie lub poprawa wyniku 6-MWT w badaniu HELIOS-B [Sheikh 2025].	153
Rys. 39. Analiza w podgrupach wyników w zakresie 6-MWT [Sheikh 2025a].	154
Rys. 40. Utrzymanie lub poprawa wyniku KCCQ-OS w badaniu HELIOS-B [Sheikh 2025a].	155
Rys. 41. Analiza w podgrupach wyników w zakresie KCCQ-OS [Sheikh 2025a].	156
Rys. 42. Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w badaniu HELIOS-B [Witteles 2025a].	158
Rys. 43. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu HELIOS-B [Witteles 2025a].	159
Rys. 44. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe, w badaniu HELIOS-B [Witteles 2025a].	160

Rys. 45. Analiza skuteczności wutrisyranu w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych [Witteles 2025a].	161
Rys. 46. Wyniki analizy w podgrupach w badaniu HELIOS-B w zakresie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych [Witteles 2025a].	162
Rys. 47. Modele ograniczonych funkcji sklepanych trzeciego stopnia [Sheikh 2025b].	168
Rys. 48. Analiza równoważności wieku dla KCCQ-OSS w 30. miesiącu obserwacji [Hamatani 2026].	178
Rys. 49. Wyniki ogólne i wyniki dla podgrup w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych metodą Finkelsteina-Schoenfelda.	182
Rys. 50. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora.	233
Rys. 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla najistotniejszych klinicznie punktów końcowych	240
Rys. 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu ATTR-ACT	240
Rys. 53. Kategorie oceny dowodów w zakresie efektywności klinicznej według raportu ICER 2024.	277
Rys. 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do analizy Aimo 2025.	283
Rys. 55. Wyniki analizy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, porównanie względem placebo [Aimo 2025].	284
Rys. 56. Wyniki analizy w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, porównanie względem placebo [Aimo 2025].	285
Rys. 57. Wykres SUCRA dla pierwszorzędowego punktu końcowego [Aimo 2025].	286
Rys. 58. Wykres SUCRA dla drugorzędowych punktów końcowych [Aimo 2025].	287
Rys. 59. Wyniki analizy wrażliwości – analiza SUCRA [Aimo 2025].	288
Rys. 60. Odpowiedzi na monoterapię tafamidisem (A) oraz leczenie RNAi (B) [Fraix 2026].	295
Rys. 61. Wyniki analizy w zakresie śmiertelności [Claggett 2026].	300
Rys. 62. Wyniki analizy w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem [Claggett 2026].	301
Rys. 63. Wyniki analizy w zakresie śmiertelności z uwzględnieniem danych z okresu fazy przedłużonej [Claggett 2026].	301

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	11
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	18
Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.	21
Tab. 4. Zestawienie charakterystyk początkowych w badaniach ATTR-ACT, ATTRIBUTE, APOLLO-B i HELIOS-B [Autherith 2025].	25
Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach [Prata 2025].	34
Tab. 6. Ocena jakości dowodów wg GRADE [Prata 2025].	36
Tab. 7. Wyniki meta-analizy sieciowej [Prata 2025].	40
Tab. 8. Wartość P-score dla śmiertelności z dowolnej przyczyny [Prata 2025].	41
Tab. 9. Porównanie charakterystyki i wyników badań HELIOS-B i ATTR-ACT zgodnie z raportem Hellenbart 2025.	42
Tab. 10. Wyniki badania HELIOS-B zgodnie z raportem ICER 2024.	46
Tab. 11. Wyniki badania HELIOS-B zgodnie z raportem ICER 2024 – analiza w podgrupach.	48
Tab. 12. Wyniki badania ATTR-ACT zgodnie z raportem ICER 2024.	50
Tab. 13. Wyniki badania ATTR-ACT zgodnie z raportem ICER 2024 – analiza w podgrupach.	51
Tab. 14. Podsumowanie działań niepożądanych w badaniach ATTR-ACT i HELIOS-B zgodnie z raportem ICER 2024.	52
Tab. 15. Podsumowanie oceny jakości dowodów zgodnie z raportem ICER 2024.	53
Tab. 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy Antonopoulos 2025.	55
Tab. 17. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach włączonych do analizy Facin 2025.	62
Tab. 18. Podsumowanie wyników meta-analizy w zakresie parametrów echokardiograficznych [Facin 2025].	69
Tab. 19. Roczne wartości zmiany wyników 6-MWT i KCCQ-OS skorygowane o placebo [Facin 2025].	71
Tab. 20. Charakterystyka badań włączonych do analizy Piragine 2025.	76
Tab. 21. Ocena ryzyka błędu w badaniach obserwacyjnych [Piragine 2025].	81
Tab. 22. Wyniki meta-analizy w zakresie zmiany parametrów kardiologicznych [Piragine 2025].	85
Tab. 23. Wyniki meta-analizy w zakresie jakości życia, wyrażone jako ryzyka względne [Piragine 2025].	87
Tab. 24. Wyniki meta-analizy w zakresie jakości życia, wyrażone jako różnice średnich [Piragine 2025].	87

Tab. 25. Wyniki meta-analizy wyników z zakresu bezpieczeństwa w badaniach OLE [Piragine 2025].	88
Tab. 26. Wyniki meta-analizy sieciowej przeprowadzonej przez EAG [NICE 2025].	93
Tab. 27. Podsumowanie wniosków z meta-analiz włączonych do opracowania.	97
Tab. 28. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 14.04.2026 r.	106
Tab. 29. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 14.04.2026 r.	107
Tab. 30. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>euclinicaltrials.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 14.04.2026 r.	107
Tab. 31. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy.	109
Tab. 32. Ocena reprezentacji zgodna z raportem ICER 2024.	113
Tab. 33. Ocena różnorodności w badaniu klinicznym zgodnie z ICER 2024.	113
Tab. 34. Ocena różnorodności w zakresie rasy i przynależności etnicznej w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, zgodnie z raportem ICER 2024.	114
Tab. 35. Ocena różnorodności w zakresie płci i wieku w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT, zgodnie z raportem ICER 2024.	115
Tab. 36. Charakterystyka demograficzna uczestników badań HELIOS-B i ATTR-ACT [Fontana 2025a, Maurer 2018].	116
Tab. 37. Wyściowa terapia podstawowa przyjmowania przez pacjentów w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT [Fontana 2025a, Maurer 2018].	117
Tab. 38. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.	121
Tab. 39. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.	121
Tab. 40. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem* – klasa NYHA III.	122
Tab. 41. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B* – klasa NYHA III.	122
Tab. 42. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.	124
Tab. 43. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.	124
Tab. 44. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.	125
Tab. 45. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.	125
Tab. 46. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.	126

Tab. 47. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.	127
Tab. 48. Zmiana wyniku KCCQ-OS w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.	127
Tab. 49. Zmiana wyniku KCCQ-OS w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III. .	128
Tab. 50. Zmiana poziomu NT-proBNP w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.	129
Tab. 51. Zmiana poziomu NT-proBNP w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.	129
Tab. 52. Zmiana poziomu troponiny I w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem – klasa NYHA III.	130
Tab. 53. Zmiana poziomu troponiny I w całej populacji badania HELIOS-B – klasa NYHA III.	130
Tab. 54. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	131
Tab. 55. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B ..	132
Tab. 56. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem*	133
Tab. 57. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B* .	134
Tab. 58. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem – klasy NYHA I i II.....	135
Tab. 59. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy w całej populacji badania HELIOS-B z podziałem według klas NYHA.....	135
Tab. 60. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	137
Tab. 61. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B.....	138
Tab. 62. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	139
Tab. 63. Zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 miesięcy w całej populacji badania HELIOS-B.....	139
Tab. 64. Zgon z dowolnej przyczyny w populacji pacjentów otrzymujących monoterapię wutrisyranem – klasy NYHA I i II.....	141
Tab. 65. Zgon z dowolnej przyczyny w populacji wszystkich pacjentów w badaniu HELIOS-B – klasy NYHA I i II.	141
Tab. 66. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	143
Tab. 67. Zmiana dystansu w teście 6-MWT w całej populacji badania HELIOS-B	144
Tab. 68. Zmiana wyniku KCCQ-OS w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem .	145

Tab. 69. Zmiana wyniku KCCQ-OS w całej populacji badania HELIOS-B	145
Tab. 70. Poprawa bądź utrzymanie wyjściowej klasy czynnościowej NYHA w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	146
Tab. 71. Poprawa bądź utrzymanie wyjściowej klasy czynnościowej NYHA w całej populacji badania HELIOS-B	146
Tab. 72. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	147
Tab. 73. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu w całej populacji badania HELIOS-B	147
Tab. 74. Zmiana poziomu NT-proBNP w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	148
Tab. 75. Zmiana poziomu NT-proBNP w całej populacji badania HELIOS-B.....	149
Tab. 76. Zmiana poziomu troponiny I w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	149
Tab. 77. Zmiana poziomu troponiny I w całej populacji badania HELIOS-B	150
Tab. 78. Maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	150
Tab. 79. Maksymalna zmiana odkształcenia podłużnego w całej populacji badania HELIOS-B.....	151
Tab. 80. Zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem	152
Tab. 81. Zmiana wyniku EuroQoL-5D-5L w całej populacji badania HELIOS-B.....	152
Tab. 82. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę wyników 6-MWT [Sheikh 2025a].....	153
Tab. 83. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę wyników KCCQ-OS [Sheikh 2025a].	155
Tab. 84. Wyniki w zakresie skuteczności, z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe, w populacji ogólnej [Sheikh 2025b].	164
Tab. 85. Wyniki w zakresie skuteczności, z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe, w populacji monoterapii [Sheikh 2025b].	166
Tab. 86. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa, z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe, w populacji ogólnej [Sheikh 2025b].	169
Tab. 87. Wyniki analizy, w zakresie poszczególnych komponentów KCCQ, w populacji ogólnej [Hamatani 2026].	171
Tab. 88. Wyniki analizy, w zakresie poszczególnych komponentów KCCQ, w populacji monoterapii [Hamatani 2026].	173
Tab. 89. Odsetek pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku oraz z samą poprawą wyniku KCCQ w populacji ogólnej [Hamatani2026].	175
Tab. 90. Odsetek pacjentów z poprawą lub utrzymaniem wyniku oraz z samą poprawą wyniku KCCQ w populacji monoterapii [Hamatani 2026].....	176

Tab. 91. Hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	179
Tab. 92. Zgon z dowolnej przyczyny.	180
Tab. 93. Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	180
Tab. 94. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT.	180
Tab. 95. Zmiana wyniku podstawowego KCCQ-OS.	181
Tab. 96. Schemat PICOS porównania w obrębie badania HELIOS-B.....	183
Tab. 97. Bazowa charakterystyka populacji przyjmujących monoterapię wutrisyranem lub tafamidisem w badaniu HELIOS-B (ważone).	184
Tab. 98. Wyniki porównania bazującego na danych z badania HELIOS-B.	186
Tab. 99. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu HELIOS-B w okresie podwójnego zaślepienia w całej populacji badanej	189
Tab. 100. Ekspozycja na leczenie wutrisyranem [Witteles 2025b].	192
Tab. 101. Podsumowanie wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych [Witteles 2025b].	194
Tab. 102. Najczęstsze zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia [Witteles 2025b].	195
Tab. 103. Zdarzenia niepożądane podzielone ze względu na układy narządowe [Witteles 2025b].	196
Tab. 104. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT.....	198
Tab. 105. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów stosujących 80 mg megluminianu tafamidisu*.	201
Tab. 106. Podsumowanie wyników badania HELIOS-B.....	208
Tab. 107. Podsumowanie wyników badania ATTR-ACT.	208
Tab. 108. Porównanie zmian wyników 6-MWT i KCCQ-OS w badaniach HELIOS-B i ATTR-ACT.	210
Tab. 109. Zależność między wynikiem KCCQ-OS a klasą NYHA [Tran 2020].	213
Tab. 110. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 07.04.2026 r.	215
Tab. 111. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 07.04.2026 r. ...	215
Tab. 112. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania 07.04.2026 r. ...	216
Tab. 113. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.....	217
Tab. 114. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – wutrisyran.....	218
Tab. 115. Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych.....	219
Tab. 116. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych – wutrisyran.....	220

Tab. 117. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania 17.04.2026 r.	226
Tab. 118. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania 17.04.2026 r.	227
Tab. 119. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library– przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania 17.04.2026 r.	227
Tab. 120. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – tafamidis.	228
Tab. 121. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych – tafamidis.	229
Tab. 122. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 17.04.2026 r.	234
Tab. 123. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 17.04.2026 r.	238
Tab. 124. Charakterystyka badań pierwotnych – tafamidis.	239
Tab. 125. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.	241
Tab. 126. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu HELIOS-B	254
Tab. 127. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu HELIOS-B z uwzględnieniem podziału na klasy NYHA – populacja całkowita.	259
Tab. 128. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu HELIOS-B z uwzględnieniem podziału na klasy NYHA – populacja monoterapii.	261
Tab. 129. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu HELIOS-B.	263
Tab. 130. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania HELIOS-B – populacja całkowita.	263
Tab. 131. Punkty końcowe raportowane w badaniu HELIOS-B (wraz z definicjami o ile były dostępne).	264
Tab. 132. Randomizacja i zaślepienie badania HELIOS-A.	265
Tab. 133. Hipoteza zerowa i typ analizy badania HELIOS-B.	265
Tab. 134. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu HELIOS-B.	266
Tab. 135. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu ATTR-ACT.	267
Tab. 136. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania ATTR-ACT.	271
Tab. 137. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu ATTR-ACT.	273
Tab. 138. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ATTR-ACT.	274
Tab. 139. Punkty końcowe raportowane w badaniu ATTR-ACT (wraz z definicjami o ile były dostępne).	274
Tab. 140. Randomizacja i zaślepienie badań włączonych do analizy.	275
Tab. 141. Hipoteza zerowa i typ analizy we włączonych badaniach.	275
Tab. 142. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu ATTR-ACT.	276

Tab. 143. Charakterystyka początkowa pacjentów we włączonych badaniach [Aimo 2025].	282
Tab. 144. Wyniki pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji [Aimo 2025].	282
Tab. 145. Porównanie pośrednie terapii celowanych ATTR-CM pod względem skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego [Aimo 2025].	284
Tab. 146. Porównanie pośrednie terapii celowanych ATTR-CM pod względem skuteczności w zakresie zmiany dystansu w 6-MWT [Aimo 2025].	285
Tab. 147. Porównanie pośrednie terapii celowanych ATTR-CM pod względem skuteczności w zakresie zmiany wyniku KCCQ-OS [Aimo 2025].	286
Tab. 148. Wyniki analizy wrażliwości – skuteczność względem placebo i porównania pośrednie [Aimo 2025].	287
Tab. 149. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne, w tym status neurologiczny i kardiologiczny [Fraix 2026].	292
Tab. 150. Analiza parametrów kardiologicznych z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych przed i po zmianie leczenia na terapię RNAi [Fraix 2026].	296
Tab. 151. Szacunki dotyczące efektu terapeutycznego w zakresie śmiertelności [Claggett 2026].	299

Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD 2025** **Amvuttra®** Grelewska J., Jakubczyk M., Niewada M. Amvuttra® (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza problemu decyzyjnego. 2025.
- Berk 2025** Berk JL, Lairez O, Schwartzmann P, et al. Benefits of Patisyran on Functional Capacity in ATTR Cardiac Amyloidosis: Post Hoc Analysis of APOLLO-B. *JACC Adv*. Published online June 23, 2025. doi:10.1016/j.jaccadv.2025.101876
- Bohannon 2017** Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(2):377-381. doi:10.1111/jep.12629
- Casano 2025** Matos Casano HA, Anjum F. Six-Minute Walk Test. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 35015445.
- ChPL Amvuttra** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Amvuttra®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ca-bometyx-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2025.07.15.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3 [updated 2022]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 2025.07.29.
- CVAM 2019** <https://cvam.com/wp-content/uploads/2019/07/KCCQ-Questionnaire.pdf>, ostatni dostęp: 29.09.2025
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 2026.04.14.
- Fontana 2025c** Fontana M, Berk JL, Drachman B, et al. Changing Treatment Landscape in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2025;18(8):e012112. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012112
- Hejjaji 2021** Hejjaji V, Tang Y, Coles T, Jones PG, Reeve BB, Mentz RJ, Spatz ES, Dunlay SM, Caldwell B, Saha A, Tarver ME, Tran A, Patel KK, Henke D, Piña IL, Spertus JA. Psychometric Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Men and Women With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2021 Sep;14(9):e008284. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008284. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34465123; PMCID: PMC8806967.
- Ioannou 2022** Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation*. 2022;146(22):1657-1670. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060852
- Ioannou 2024** Ioannou A, Fumagalli C, Razvi Y, et al. Prognostic Value of a 6-Minute Walk Test in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(1):43-58. doi:10.1016/j.jacc.2024.04.011
- MedWatch** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>, ostatni dostęp: 2026.04.14.

- Serdar 2020** Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502. doi:10.11613/BM.2021.010502
- Schulgen 2005** Schulgen G, Olschewski M, Krane V, Wanner C, Ruf G, Schumacher M. Sample sizes for clinical trials with time-to-event endpoints and competing risks. *Contemp Clin Trials*. 2005;26(3):386-396. doi:10.1016/j.cct.2005.01.010
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
- Shoemaker 2013** Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2013;24(3):21-29.
- Spertus 2020** Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in clinical trials and clinical care: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2379-90.
- Stogios 2021** Stogios N, Fezza G, Wong JV, Ross HJ, Farkouh ME, Nolan RP. Current challenges for using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire to obtain a standardized patient-reported health status outcome. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):205-207. doi:10.1002/ehhf.2139
- Tran 2020** Tran AT, Chan PS, Jones PG, Spertus JA. Comparison of Patient Self-reported Health Status With Clinician-Assigned New York Heart Association Classification. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2014319. Published 2020 Aug 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14319
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 2026.04.14.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa. <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych>, ostatni dostęp: 2026.04.14.