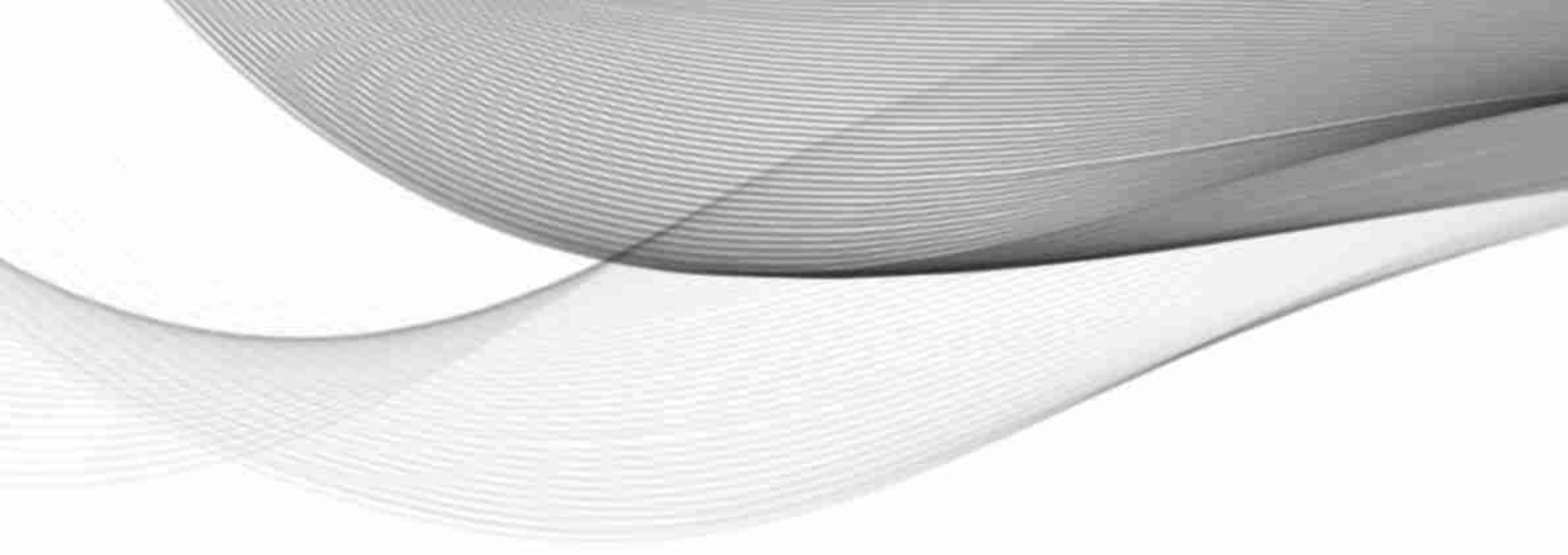




Amvuttra[®] (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyrety- nowej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2026

Autorzy

[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 przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.2 Etiologia i patogenezę	12
2.3 Klasyfikacja	13
2.4 Rozpoznanie	15
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
2.5.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
2.5.2 Monitorowanie przebiegu choroby	19
2.5.3 Rokowanie	21
2.5.4 Jakość życia	23
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą	24
2.7 Aktualne postępowanie medyczne	27
2.7.1 Leczenie specyficzne	27
2.7.2 Leczenie objawowe	29
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	30
3 Interwencja	40
3.1 Charakterystyka interwencji	40
3.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	44
3.1.3 Status refundacyjny w Polsce	45
3.1.4 Wnioskowane warunki refundacji dla wutrisyranu	45
3.1.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla wutrisyranu	46
3.1.6 Rekomendacje refundacyjne	48
3.1.7 Refundowane technologie medyczne	56
4 Komparator	58
4.1.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	58
4.1.2 Charakterystyka wybranych komparatorów	59
5 Efekty zdrowotne	63
6 Rodzaj i jakość dowodów	64
7 Przegląd międzynarodowych procesów decyzyjnych w chorobach rzadkich	65
8 Podsumowanie	67
9 Aneks 1. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka	68
10 Aneks 2. Rejestr THAOS	71

11	Aneks 3. Klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych naukowych w wytycznych	74
12	Aneks 4. Program lekowy.....	76
	Spis rysunków	85
	Spis tabel	86
	Bibliografia	87

Wykaz skrótów i akronimów

ACEI	inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
ADA	przeciwciała przeciwlekowe (ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
AL	amyloidoza łańcuchów lekkich (ang. <i>light chain amyloidosis</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	antagonisty receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
ARNI	sakubitryl-walsartan (ang. <i>angiotensin receptor-nephilysin inhibitor</i>)
ARVC	arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ang. <i>arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATTR	amyloidoza transtyretynowa (ang. <i>transthyretin amyloidosis</i>)
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. <i>transthyretin amyloidosis cardiomyopathy</i>)
ATTRm	amyloidozy dziedziczne (ang. <i>ATTRmutant</i> , ang. <i>ATTRhereditary</i> , <i>ATTR variant transthyretin amyloidosis</i>)
ATTRh	
ATTRv	
ATTR-PN	amyloidoza transtyretynowa przebiegająca z polineuropatią (ang. <i>transthyretin amyloid polyneuropathy</i>)
ATTRv	amyloidoza transtyretynowa dziedziczna (ang. <i>variant transthyretin amyloidosis</i>)
ATTRwt	amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. <i>wild-type transthyretin amyloidosis</i>)
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CA	amyloidoza serca (ang. <i>cardiac amyloidosis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUN	centralny układ nerwowy
DCM	kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. <i>dilated cardiomyopathy</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FLC	wolne łańcuchy lekkie (ang. <i>free light chain</i>)
GGN	górną granicą normy
hATTR-PN	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią (ang. <i>hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy</i>)
HCM	kardiomiopatia przerostowa (ang. <i>hypertrophic cardiomyopathy</i>)

HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
INESSS	<i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux</i>
LGE	późne wzmocnienie gadolinu (ang. <i>late gadolinium enhancement</i>)
MCID	minimalna istotna różnica (ang. <i>minimally clinically important difference</i>)
MID	minimalna istotna różnica (ang. <i>minimal important difference</i>)
MRA	antagonisty receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>)
mRNA	matrycowy RNA (ang. <i>messenger RNA</i>)
MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NAC	system klasyfikacji prognostycznej w amyloidozie transtyretynowej serca (ang. <i>National Amyloidosis Centre Staging System</i>)
NDLVC	nierozstrzeniowa kardiomiopatia lewej komory (ang. <i>non-dilated left ventricular cardiomyopathy</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT-proBN	N-końcowy fragment propeptydu peptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide</i>)
NYHA	klasyfikacja Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLN	polski złoty
RCM	kardiomiopatia restrykcyjna (ang. <i>restrictive cardiomyopathy</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
siRNA	mały interferujący RNA (ang. <i>small interfering RNA</i>)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. <i>single-photon emission computed tomography</i>)
SPIE	immunofiksacja białek surowicy (ang. <i>serum protein immunofixation with electrophoresis</i>)
THAOS	<i>Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey</i>
TTR	transtyretyna
TUDCA	kwas taurourodeoksycholowy
UPIE	immunofiksacja elektroforetyczna białek moczu (ang. <i>urine protein immunofixation with electrophoresis</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku wutrisyranu (Amvuttra®) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III.

Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM, ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*) to postać kardiomiopatii wynikająca z odkładania się włókienek amyloidowych w mięśniu sercowym, będącego następstwem nieprawidłowego przekształcania się transtyretyny (TTR). Odkładanie się złogów amyloidu w mięśniu sercowym prowadzi do stopniowego zwiększenia jego sztywności, co upośledza funkcję serca. W następstwie rozwijają się duszność, niewydolność serca oraz zaburzenia rytmu, a postępujący przebieg choroby może ostatecznie prowadzić do zgonu.

TTR to białko produkowane w wątrobie, odpowiedzialne za transport tyroksyny i retinolu. W warunkach prawidłowych TTR występuje w postaci stabilnego tetrameru, natomiast u osób z mutacją w genie TTR syntetyzowane białko jest strukturalnie niestabilne i ma tendencję do odkładania się w postaci amyloidu w mięśniu sercowym. Taki mechanizm leży u podstaw ATTR związanej z nieprawidłowym wariantem genu (ATTRv, ang. *variant transthyretin amyloidosis*), czyli dziedzicznej postaci choroby. U pacjentów bez mutacji w genie TTR, u których dochodzi do utraty stabilności białek TTR i ich agregacji w postaci amyloidu, rozpoznaje się amyloidozę nabytą typu dzikiego (ATTRwt, ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*), nazywaną także amyloidozą starczą. Etiologia amyloidogenezy z udziałem TTR wciąż pozostaje nie do końca poznana.

Aktualne postępowanie diagnostyczne w amyloidozie serca obejmuje: elektrokardiografię, echokardiografię, rezonans magnetyczny, diagnostykę radioizotopową, histologię i diagnostykę genetyczną. Odkładanie się złogów amyloidu trwa wiele lat, zanim dojdzie do rozwoju kardiomiopatii z objawami uszkodzenia serca. Nieleczona ATTR-CM jest chorobą postępującą ze złym rokowaniem, dlatego ważne jest szybkie postawienie właściwej diagnozy i rozpoczęcie leczenia, zanim pojawią się nieodwracalne uszkodzenia. Obraz kliniczny amyloidozy nie wykazuje cech specyficznych, pacjenci często zgłaszają duszność, zmęczenie i obrzęki. Zakres objawów klinicznych w ATTR-CM jest szeroki i zróżnicowany, a ich nasilenie zależy w dużym stopniu od stopnia zaawansowania choroby.

Rokowania pacjentów z ATTR-CM ulegają szybkiemu pogorszeniu wraz z dalszym odkładaniem się amyloidu w mięśniu sercowym, co przyczynia się do postępującej dysfunkcji narządowej i znacznego pogorszenia jakości życia. W zaawansowanym stadium choroby u pacjentów nieleczonych dochodzi do poważnych powikłań kardiologicznych, którym towarzyszy skrócenie mediany przeżycia. W przypadku nieleczonych pacjentów z ATTR-CM i objawową niewydolnością serca w momencie rozpoznania, mediana przeżycia wynosi około 2 do 3,5 roku.

ATTR-CM to wielonarządowa, postępująca i wyniszczająca choroba dotykająca dorosłych, często wciąż aktywnych zawodowo. Najczęściej diagnozowani są pacjenci w wieku od 46 do

75 lat. Pacjenci zmagają się z pogorszeniem sprawności fizycznej, funkcjonowania społecznego jak i codziennego. Nieleczona skutkuje trwałym inwalidztwem i zwiększa ryzyko do przedwczesnego zgonu.

ATTR-CM spełnia kryteria choroby rzadkiej, a jej dokładne rozpowszechnienie na świecie pozostaje nieznane, głównie z powodu trudności diagnostycznych, heterogenności klinicznej, niskiej świadomości choroby oraz objawów klinicznych, które nakładają się na bardziej powszechne schorzenia, co często przekłada się na błędną diagnozę. Na chwilę obecną brakuje również wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania ATTR-CM w Polsce, a istniejące dane ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków. ATTRwt jest najczęściej diagnozowana wśród mężczyzn w starszym wieku z niewydolnością serca i współwystępuje z zespołem cieśni nadgarstka i stenozą kręgosłupa lędźwiowego. ATTRv występuje endemicznie, w Polsce jest bardzo rzadko spotykana, dotychczas zdiagnozowano ją u kilkunastu pacjentów. W 2022 r. w całej Polsce łączna liczba pacjentów leczonych z powodu ATTR-CM wynosiła ok. 40 osób. 1 lipca 2024 r. został w Polsce wprowadzony Program Lekowy „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85, I42.1)”, obejmujący refundację leczenia tafamidisem. Na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Kardiomiopatii oszacowano, że liczba pacjentów włączonych do Programu Lekowego „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85, I42.1)” w okresie 10.2024 - 04.2026 r. wyniosła [REDACTED]

Leczenie ATTR-CM opiera się na dwóch głównych aspektach: leczenie specyficzne, modyfikujące przebieg choroby oraz leczenie objawowe powikłań kardiologicznych oraz chorób współistniejących. W leczeniu przyczynowym ATTR-CM istnieją trzy główne strategie działania leków: stabilizacja cząsteczki TTR w krążeniu, hamowanie produkcji TTR w wątrobie oraz degradacja włókien amyloidu w sercu. Wutrisyran to ustabilizowany chemicznie siRNA, jego działanie jest ukierunkowane na mRNA, kodujący cząsteczkę TTR. Wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad cząsteczki mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia amyloidogennego białka TTR w tkankach.

Wyniki badania klinicznego HELIOS-B wykazały, że wutrisyran skutecznie zmniejsza ryzyko poważnych problemów sercowo-naczyniowych, w tym przeżycie, funkcjonowanie i jakość życia, we wszystkich grupach pacjentów z ATTR-CM przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Obecnie dostępne opcje leczenia przyczynowego ograniczają się do podawania tafamidisu. Wutrisyran jako nowa opcja terapeutyczna, wykazuje potencjał, aby odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z ATTR-CM, postępującą, wyniszczającą i ostatecznie śmiertelną chorobą i może w przyszłości stać się nowym standardem terapeutycznym.

Leczenie objawowe obejmuje terapię powikłań sercowo-naczyniowych i chorób współistniejących, tj. niewydolności serca, arytmii, zatorowości zakrzepowej, niedociśnienia ortostaticznego, leczenia stenozy aortalnej i innych wad zastawkowych, a w zaawansowanych przypadkach niewydolności serca – przeszczepienie serca.

Zgodnie z wytycznymi SPC 2025 tafamidis, akoramidis oraz wutrisyran są rekomendowane u pacjentów w klasie NYHA I i II (klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B). Ich stosowanie ma na celu nie tylko poprawę jakości życia, ale przede wszystkim redukcję śmiertelności

całkowitej oraz liczby hospitalizacji. W klasie NYHA III również zaleca się rozważenie tafamidisu, akoramidisu oraz wutrisyranu, w celu złagodzenia objawów, zahamowania spadku wydolności funkcjonalnej, poprawy jakości życia, a także redukcji śmiertelności całkowitej. Wutrisyran dodatkowo jest zalecany w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i może być wdrażany niezależnie od trwającego leczenia tafamidisem. Wytyczne ACC 2025 wśród terapii modyfikujących przebieg choroby ATTR-CM wymieniają stabilizatory TTR – tafamidis i akoramidis oraz wyciszacze TTR – wutrisyran. Wybór między poszczególnym leczeniem, powinien opierać się głównie na kosztach, dostępności i preferencjach pacjenta, a nie profilu działań niepożądanych, gdyż wszystkie leki są dobrze tolerowane. Wyjątek stanowią pacjenci z ATTRv-CM i współistniejącą polineuropatią, u których preferowany jest wutrisyran. Terapia skojarzona (stabilizator + wyciszacz) nie jest obecnie zalecana ze względu na brak dowodów na dodatkowe korzyści kliniczne. Pozostałe zidentyfikowane wytyczne kliniczne – PTK 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, CCS 2020, ESC 2023 i 2021, WHF 2023 zostały opracowane przed opublikowaniem wyników badania HELIOS-B dotyczących wutrisyranu w leczeniu ATTR-CM i z tego względu nie uwzględniają wnioskowanej interwencji. Wytyczne PTK 2023 w leczeniu przyczynowym ATTR-CM zalecają stosowanie tafamidisu, a wutrisyran został wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych, dla której w momencie opracowywania dokumentu badanie kliniczne pozostawało w toku.

Zidentyfikowano sześć zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących wutrisyranu w leczeniu ATTR-CM. Kanadyjska CDA-AMC zaleca warunkową refundację przy spełnieniu określonych kryteriów klinicznych i ekonomicznych, wskazując na brak jednoznacznej przewagi nad tafamidisem. NICE rekomenduje finansowanie wutrisyranu przy zapewnieniu odpowiednich ustaleń handlowych oraz wyborze najtańszej opcji terapeutycznej, natomiast Zorginstituut Nederland rekomenduje refundację w populacji pacjentów z NYHA I-II, uznając równoważność terapeutyczną wutrisyranu i tafamidisu. Agencje CIPM, HAS oraz IQWiG wydały negatywną opinię dotyczącą refundacji wutrisyranu w docelowym wskazaniu.

Obecnie jedynym refundowanym lekiem dla pacjentów z ATTR-CM w Polsce jest tafamidis. Zgodnie z zapisami w Programie Lekowym B.162., tafamidis może być stosowany u pacjentów z klasą czynnościową NYHA I-II. W związku z powyższym, tafamidis został wybrany jako komparator dla wnioskowanej interwencji w przypadku pacjentów z ATTR-CM w klasie NYHA I-II. W chwili obecnej nie ma w Polsce innych refundowanych leków w leczeniu przyczynowym ATTR-CM. Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia tafamidisem nie mają żadnej innej opcji leczenia przyczynowego i poddawani są leczeniu objawowemu. W przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, w związku z tym oceny dokonano również w porównaniu do najlepszej terapii podtrzymującej, która w badaniu klinicznym HELIOS-B dla wutrisyranu była reprezentowana przez placebo. W związku z przedstawionymi wyżej argumentami jako komparatory wybrano:

- tafamidis w przypadku pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II,
- placebo (rozumiane jako stosowanie standardowej terapii podtrzymującej, zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej) w przypadku pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r., wutrisyran w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wnioskowana technologia jest natomiast refundowana w ramach programu lekowego B.170 „Leczenie

dorostych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1) od 1 kwietnia 2025 r.

Niniejszy wniosek zakłada dołączenie wutrisyanu do obecnego programu lekowego B.162. „Leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85)”. W związku z powyższym oraz z uwagi na finansowanie wnioskowanego leku w ramach istniejącej grupy limitowej „1323.0, Vutrisiran” w katalogu B w ramach programu lekowego, założono, iż po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek pozostanie w dotychczasowej grupie limitowej, przy odpłatności dla pacjenta na poziomie 0 PLN. Niniejszy wniosek zakłada zachowanie dotychczasowej ceny zbytu netto określonej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. [REDACTED]

Leki stosowane w chorobach rzadkich mogą być odpowiedzią na istotne, niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów z poważnymi, wyniszczającymi i zagrażającymi życiu chorobami, przy czym wysokie koszty tych leków mogą stanowić wyzwanie dla publicznych systemów opieki zdrowotnej. Standardowe metody oceny technologii medycznych w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich wiążą się z wieloma wyzwaniami, szczególnie niepewnością dotyczącą dowodów klinicznych i ekonomicznych, wynikającą z niewielkiej liczby pacjentów, słabo poznanego naturalnego przebiegu choroby, ograniczonych danych epidemiologicznych, braku badań porównawczych czy ograniczonej dokładności diagnostycznej. Kolejnym dużym wyzwaniem jest stosowanie powszechnie przyjętych progów opłacalności ze względu na bardzo wysokie koszty tych leków. W odpowiedzi na te wyzwania, niektóre agencje oceny technologii medycznych i płatnicy publiczni przyjęli odrębne lub zmodyfikowane procedury i programy służące ocenie oraz wydawaniu rekomendacji refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. Mimo braku spójności między poszczególnymi agencjami w zakresie definicji leków na choroby rzadkie oraz elementów w procesie, wymagających modyfikacji, wspólne cechy obejmują większą akceptację niepewności związanej z dowodami klinicznymi i ekonomicznymi oraz wyższy próg akceptowalnych kosztów terapii.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- skuteczność:
 - złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zmiana wyniku 6MWT w ciągu 30-miesięcznej obserwacji,
 - zmiana klasy NYHA,
 - zmiana jakości życia oceniana za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS);
- 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.

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych wutrisyranu (Amvuttra®) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego [AOTMiT 2016]:

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Amyloidoza (skrobiawica) jest chorobą należącą do grupy schorzeń charakteryzujących się pozakomórkowym odkładaniem nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem [Szczeklik 2023]. Odkładanie się złogów amyloidowych w narządach prowadzi do ich uszkodzenia oraz zaburzenia funkcji [Czyżewska 2020]. Amyloidoza serca (CA, ang. *cardiac amyloidosis*) to choroba, w przebiegu której dochodzi do odkładania się amyloidu w mięśniu sercowym, co prowadzi do rozwoju kardiomiopatii [Grzybowski 2023].

Kardiomiopatia obejmuje różnorodne schorzenia mięśnia sercowego o zróżnicowanej etiologii, których wspólną cechą jest prowadzenie do dysfunkcji serca. Zmianom w obrębie mięśnia sercowego mogą współtowarzyszyć nieprawidłowości budowy i czynności osierdzia, wsierdzia, a także innych narządów [Szczeklik 2023].

Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM, ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*) to postać kardiomiopatii wynikająca z odkładania się włókienek amyloidowych w przestrzeni pozakomórkowej mięśnia sercowego, będącego następstwem nieprawidłowego przekształcania się transtyretyny (TTR). Wyróżnia się dwa typy amyloidozy transtyretynowej (ATTR, ang. *transthyretin amyloidosis*) – typu dzikiego oraz postać dziedziczną [Grzybowski 2023].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 amyloidoza (skrobiawica) kodowana jest jako E85:

- E85.0 amyloidoza układowa dziedziczna lub rodzinna postać nieneuropatyczna: rodzinna gorączka śródziemnomorska, dziedziczna nefropatia skrobiawicza,
- E85.1 amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna: polineuropatia amyloidowa (portugalska),
- E85.2 amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, nieokreślona,
- E85.3 wtórna amyloidoza układowa: amyloidoza wtórna do hemodializ,
- E85.4 amyloidoza ograniczona do określonego narządu: amyloidoza ograniczona,
- E85.8 inne postacie amyloidozy,
- E85.9 amyloidoza, nieokreślona [MSKChiPZ 2008].

W klasyfikacji ICD-10 kod I43 jest używany do oznaczenia kardiomiopatii w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej:

- I43.1 Kardiomiopatia w przebiegu chorób metabolicznych, amyloidoza (skrobiawica) serca (E85.-) [MSKChiPZ 2008].

2.2 Etiologia i patogeneza

W patogenezie ATTR-CM kluczową rolę odgrywa odkładanie się złogów amyloidu w macierzy pozakomórkowej mięśnia sercowego, będące wynikiem nieprawidłowego przekształcania się

cząsteczki TTR. TTR, określana również mianem prealbuminy, to białko produkowane w wątrobie, odpowiedzialne za transport tyroksyny i retinolu [Grzybowski 2023, Holcman 2019].

W warunkach prawidłowych TTR występuje w postaci stabilnego tetrameru, natomiast u osób z mutacją w genie TTR syntetyzowane białko jest strukturalnie niestabilne, nie tworzy tetramerów i ma tendencję do odkładania się w postaci amyloidu w mięśniu sercowym. Taki mechanizm leży u podstaw ATTR-CM związanej z nieprawidłowym wariantem genu (*ATTRv*, ang. *variant transthyretin amyloidosis*, *ATTR variant*), czyli dziedzicznej postaci choroby [Grzybowski 2023, Holcman 2019].

U pacjentów bez mutacji w genie TTR, u których dochodzi do utraty stabilności tych białek i ich agregacji w postaci amyloidu, rozpoznaje się amyloidozę nabytą typu dzikiego (*ATTRwt*, ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*), nazywaną także amyloidozą starczą [Grzybowski 2023, Holcman 2019].

Etiologia amyloidogenezy z udziałem TTR wciąż pozostaje nie do końca poznana [Szczeklik 2023]. Złogi amyloidu w mięśniu sercowym prowadzą do zaburzeń gospodarki wapniowej, co w konsekwencji powoduje dysfunkcję mitochondriów i błony komórkowej, aktywację wolnych rodników a ostatecznie prowadzi do śmierci komórki. Dodatkowo, nagromadzenie złogów amyloidu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego przyczynia się do stopniowego upośledzenia funkcji rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanym stadium również skurczowej, co skutkuje rozwojem kardiomiopatii przerostowej (HCM, ang. *hypertrophic cardiomyopathy*) lub restrykcyjnej (RCM, ang. *restrictive cardiomyopathy*) [Holcman 2019].

2.3 Klasyfikacja

Podstawowa klasyfikacja wyróżnia amyloidozę uogólnioną (systemową), charakteryzującą się odkładaniem złogów amyloidu w wielu narządach, ścianach naczyń i tkance łącznej oraz amyloidozę miejscową (zlokalizowaną), ograniczającą się do jednego narządu [Czyżewska 2020].

Typ amyloidozę definiuje się w oparciu o białko amyloidowe odpowiedzialne za jej patogenę i obraz kliniczny. Nazwa każdego amyloidu jest zbudowana z dwóch członów – początkowej litery „A” (od *amyloid*) oraz przyrostka pochodzącego od nazwy białka prekursorowego lub macierzystego [Puła 2018]. W rozdz. 9. zaprezentowano informacje dotyczące włókninkowych białek amyloidowych oraz ich prekursorów.

Amyloidozę serca to choroba, w której dochodzi do odkładania się amyloidu w mięśniu sercowym, rozróżnia się dwa główne typy (por. Rys. 1.):

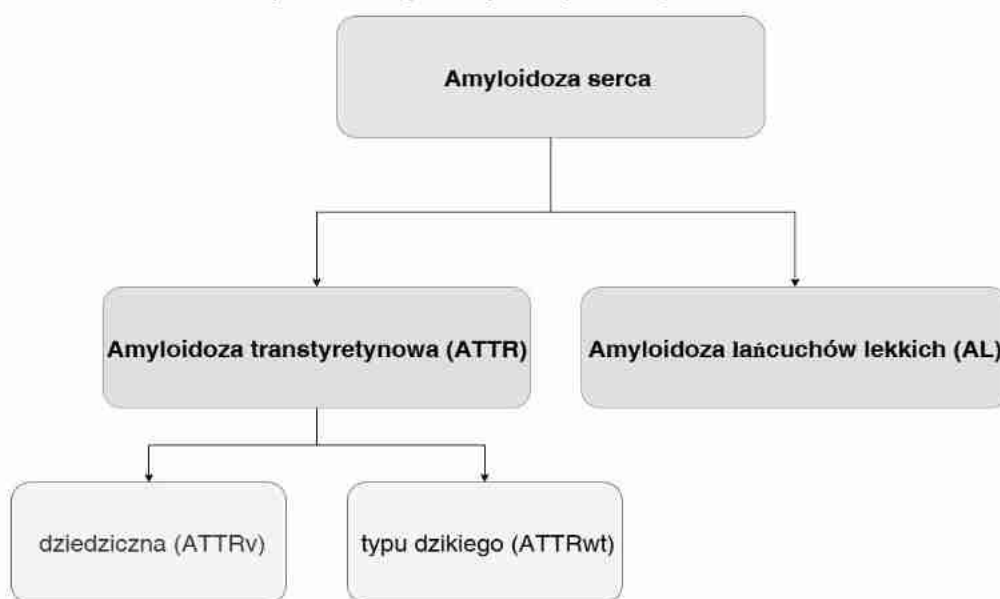
- ATTR,
- amyloidozę łańcuchów lekkich (AL, ang. *light chain amyloidosis*).

AL jest chorobą pochodzącą ze szpiku kostnego, a prekursorem amyloidu są monoklonalne wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin (FLC, ang. *free light chains*) produkowane przez patologiczne komórki plazmatyczne w szpiku kostnym. Mimo że obraz kliniczny i objawy kardiologiczne w AL są niemal identyczne jak w ATTR, właściwe rozróżnienie tych dwóch chorób jest możliwe dzięki szczegółowej i ukierunkowanej diagnostyce [Holcman 2019].

ATTR jest następstwem destabilizacji białka TTR, odpowiedzialnego za transport tyroksyny i retinolu, co prowadzi do odkładania się amyloidu w sercu. Klasyfikacja ATTR obejmuje podział na:

- amyloidozę dziedziczną (ATTRv; ATTRm, ang. *ATTRmutant*; ATTRh, ang. *ATTRhereditary*) będącą następstwem mutacji w określonym genie kodującym białko prekursorowe,
- amyloidozę typu dzikiego (ATTRwt), nazywaną również amyloidozą starczą, która stanowi postać nabytą i występuje głównie u osób w podeszłym wieku [Czyżewska 2020].

Rys. 1. Klasyfikacja amyloidozy serca.



AL - amyloidoza łańcuchów lekkich (ang. *light chain amyloidosis*), ATTR - amyloidoza transtyretynowa (ang. *transthyretin amyloidosis*), ATTRv - amyloidoza ATTR związana z nieprawidłowym wariantem genu (ang. *ATTR variant*), ATTRwt - amyloidoza ATTR typu „dzikiego” (ang. *ATTRwild type*).

Źródło: WHF 2023

Dotychczas opisano ponad 120 mutacji w genie TTR, każda z tych mutacji powoduje odmienny przebieg choroby, inny czas jej wystąpienia, objawy oraz rokowanie. Najczęstsze mutacje w przebiegu ATTRv obejmują:

- wariant ATTR V30M – występuje głównie w Portugalii, Hiszpanii, Francji, Szwecji, Japonii oraz u osób pochodzących z tych regionów.
- wariant ATTR V122I – stwierdzany u 3-4% Afroamerykanów.
- wariant ATTR T60A – obserwowany u osób pochodzenia irlandzkiego i stanowi najczęstszy wariant w Wielkiej Brytanii [ARC 2025].

Złogi amyloidu odkładające się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego prowadzą do postępującego upośledzenia czynności serca, co w konsekwencji skutkuje rozwo-

jem kardiomiopatii. Poniżej przedstawiono obowiązującą klasyfikację kardiomiopatii zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) 2023:

- kardiomiopatia przerostowa (HCM),
- kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, ang. *dilated cardiomyopathy*),
- nierozstrzeniowa kardiomiopatia lewej komory (NDLV, ang. *non-dilated left ventricular cardiomyopathy*),
- arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC, ang. *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*),
- kardiomiopatia restrykcyjna (RCM) [Szczeklik 2023].

2.4 Rozpoznanie

Aktualne postępowanie diagnostyczne w amyloidozie serca obejmuje:

- elektrokardiografię (EKG),
- echokardiografię,
- rezonans magnetyczny,
- diagnostykę radioizotopową,
- histologię,
- diagnostykę genetyczną [Grzybowski 2023].

U pacjentów z ATTR-CM może dojść do pojawienia się zmian w badaniu EKG – niskie napięcie zespołów QRS – poniżej 0,5 mV w odprowadzeniach kończynowych oraz poniżej 1,0 mV w odprowadzeniach przedsercowych. Podobnie jak w przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego, obserwuje się zmiany w odcinku ST-T, mimo braku istotnego zwężenia naczyń wieńcowych. Charakterystycznym objawem ATTR jest niewyjaśniony przerost lewej komory przy jednocześnie niskim woltażu zespołów QRS w zapisie EKG. Badanie EKG, mimo że może ujawniać charakterystyczne nieprawidłowości, nie jest wystarczająco czułe, by potwierdzić rozpoznanie ATTR [Holcman 2019].

W procesie diagnostycznym ATTR istotną rolę odgrywa także echokardiografia. We wczesnej fazie choroby echokardiografia ujawnia dysfunkcję rozkurczową lewej komory, natomiast w stadium zaawansowanym obserwuje się także znaczne upośledzenie funkcji skurczowej. Typowy obraz kliniczny ATTR odpowiada obrazowi RCM i charakteryzuje się zwiększoną grubością mięśnia lewej komory, prawidłową wielkością jej jamy, rozstrzeleniem przedsionków oraz cechami podwyższonego ciśnienia napelniania [Holcman 2019].

Kolejnym badaniem pomocnym w diagnostyce ATTR jest rezonans magnetyczny. Poza typowymi zmianami morfologicznymi serca, charakterystycznym obrazem w rezonansie magnetycznym po podaniu kontrastu jest rozproszone, podwosierdziowe późne wzmocnienie gadolinu (LGE, ang. *late gadolinium enhancement*). Metoda ta wykazuje wysoką czułość diagnostyczną w wykrywaniu amyloidozy serca (ok. 93%), lecz nie umożliwia rozróżnienia jej typów [Holcman 2019].

W procesie diagnostycznym ATTR-CM kluczową rolę odgrywa także tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, ang. *single-photon emission computed tomography*). Do badania stosuje się radioizotop technetu 99m oraz typowe znaczniki stosowane w badaniach układu kostnego. Obrazowanie izotopowe SPECT kości, wykazujące wychwyt znacznika w stopniu 2. lub 3., w przypadku nieobecności białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, stanowi podstawę do nieinwazyjnego rozpoznania ATTR (por. Rys. 2.) [Holcman 2019].

Histopatologia stanowi kolejny etap diagnostyki, umożliwiając bezpośrednie uwidocznienie złogów amyloidu w badanej tkance. Złogi amyloidu mogą zostać bezpośrednio potwierdzone za pomocą biopsji tkanki tłuszczowej brzucha. Biopsje innych lokalizacji są wykonywane rzadziej i zwykle mają uzasadnienie w przypadku obecności objawów ze strony danego narządu. Niemniej ograniczona czułość biopsji tkanki tłuszczowej z brzucha może prowadzić do opóźnienia rozpoznania ATTR. Większą dokładnością cechuje się biopsja prawej komory serca, jednak aktualnie jest coraz rzadziej wykorzystywana ze względu na istniejące ryzyko powikłań oraz dostępne mniej inwazyjne metody diagnostyczne [Holcman 2019].

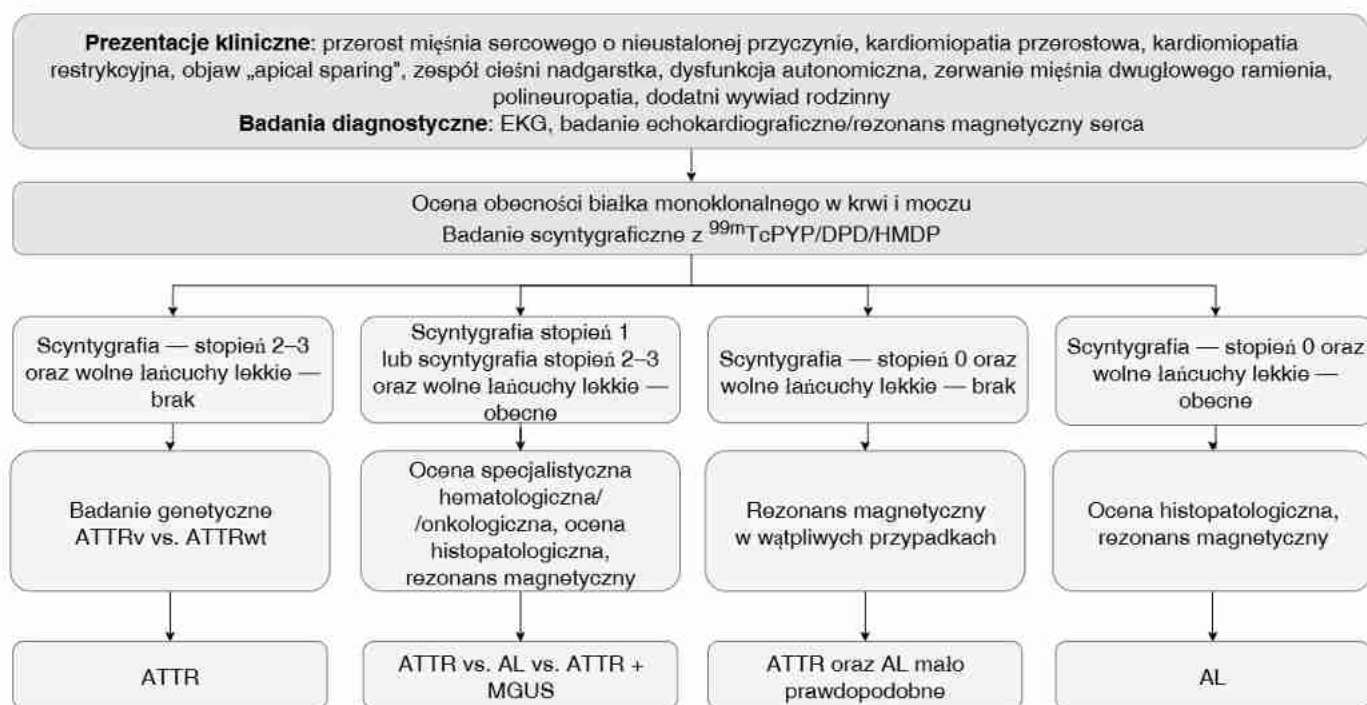
Badania laboratoryjne, w tym m.in. test FLC, elektroforeza wykonana techniką immunofiksacji białek surowicy (SPIE, ang. *serum protein immunofixation with electrophoresis*) i białek z dobowej zbiórki moczu (UPIE, ang. *urine protein immunofixation with electrophoresis*) pozwalają wykluczyć inny typ amyloidozy – AL (por. Rys. 2.) [Grzybowski 2023].

W grupie pacjentów z podejrzeniem ATTR-CM, objawami rodzinnej polineuropatii amyloidowej oraz u krewnych pierwszego stopnia z amyloidozą ATTRv niezbędna jest diagnostyka genetyczna. Wśród pacjentów z ATTR-CM lub polineuropatią, u których wykryto patogenny albo prawdopodobnie patogenny wariant genu TTR rozpoznaje się ATTRv [Grzybowski 2023].

ATTR-CM może przebiegać z licznymi objawami pozasercowymi, które mają istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Mają one zwykle charakter niespecyficzny i powinny być interpretowane w kontekście pełnego obrazu klinicznego. Ich rozpoznanie może jednak ułatwić postawienie wstępnej diagnozy amyloidozy u pacjentów z niejednoznacznymi objawami kardiologicznymi. Wśród najbardziej charakterystycznych objawów pozasercowych znajdują się:

- obustronny zespół cieśni nadgarstka,
- zwężenie kanału kręgowego (*spinal stenosis*) lub samoistne pęknięcie mięśnia dwugłowego,
- polineuropatia, występująca zwłaszcza w niektórych wariantach amyloidozy ATTRv [Grzybowski 2023].

Objawy kliniczne amyloidozy są zbliżone w różnych typach tej choroby, w związku z tym konieczne jest przeprowadzenie pełnej diagnostyki różnicowej [Grzybowski 2023]. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku amyloidozy serca został przedstawiony na Rys. 2.



AL - amyloidoza łańcuchów lekkich (ang. *light chain amyloidosis*), ATTR - amyloidoza transtyretynowa (ang. *transthyretin amyloidosis*), ATTRv - amyloidoza ATTR związana z nieprawidłowym wariantem genu (ang. *ATTR variant*), ATTRwt - amyloidoza ATTR typu „dzikiego” (ang. *ATTR wild type*), EKG - elektrokardiogram, MGUS - gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), DPD - kwas 3,3- difosfeno-1,2-propanodikarboksylowy (ang. *diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*), HMDP - difosfonian hydroksymetyleny (ang. *hydroxymethylene diphosphonate*), PYP - pirofosforan (ang. *pyrophosphate*), ^{99m}Tc - technet 99m

Rys. 2. Algorytm diagnostyki amyloidozy serca.

Źródło: Grzybowski 2023

Na skutek nagromadzenia złogów amyloidu w mięśniu sercowym u chorych z ATTR-CM rozwijają się jednocześnie HCM oraz RCM. W początkowym etapie choroby nie wywołują objawów klinicznych, niemniej z czasem prowadzą do rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, ang. *heart failure with preserved ejection fraction*). Z tego względu w tych dwóch populacjach pacjentów w pierwszej kolejności należy rozważyć diagnostykę w kierunku ATTR-CM [Grzybowski 2023].

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.5.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Odkładanie się złogów amyloidu w mięśniu sercowym trwa wiele lat, zanim dojdzie do rozwoju kardiomiopatii z objawami uszkodzenia serca. Nieleczona ATTR-CM jest chorobą postępującą ze złym rokowaniem. Dlatego też ważne jest szybkie postawienie właściwej diagnozy i rozpoczęcie leczenia, zanim pojawią się nieodwracalne uszkodzenia [Grzybowski 2023].

Obraz kliniczny amyloidozy nie wykazuje cech specyficznych, pacjenci często zgłaszają duszność, zmęczenie i obrzęki, często błędnie interpretowane jako HFpEF. Zakres objawów klinicznych w ATTR-CM jest szeroki i zróżnicowany, a ich nasilenie zależy w dużym stopniu od stopnia zaawansowania choroby. W Tab. 1. przedstawiono objawy ATTR-CM z podziałem na kardiologiczne i pozasercowe [Grzybowski 2023].

Tab. 1. Objawy kardiologiczne i objawy pozasercowe w amyloidozie serca.

Objawy i zmiany kardiologiczne	
Objawy kliniczne	• Postępująca męczliwość, • Objawy HF, • Omdlenia, hipotonia ortostatyczna, • Ustąpienie HT, nietolerancja dotychczas przyjmowanych leków hipotensyjnych, • Wywiad rodzinny w kierunku HF, PM, ICD
EKG	• Objaw pseudozawału, • Niska amplituda zespołu QRS lub brak cech przerostu w EKG, pomimo pogrubienia ścian serca w ECHO, • Zaburzenia przewodzenia, konieczność wszczepienia PM, • AF
ECHO	• Pogrubienie LV i RV, • Dysfunkcja rozkurczowa LV, • Powiększenie RA, • Pogrubienie płatków zastawek, • Pogrubienie IAS, • Zwiększona echogeniczność, • Stenoza aortalna, • Zaburzenia kurczliwości włókien podłużnych o typie <i>apical sparing</i>
CMR	• Rozsiane obszary LGE, • Podwyższone czasy T1 i T2, • Trudności z doбором czasu inwersji
Biomarkery	• Przewlekłe podwyższone stężenie hs-TnT, • Podwyższone stężenie NT-proBNP
Objawy pozasercowe	
Narząd ruchu	• Zespół cieśni nadgarstka (obustronny), • Palec trzaskający, • Zwężenie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym, • Zerwanie ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia, objaw Popey'a, • Bóle / stan po alloplastyce stawu kolanowego lub biodrowego
Polineuropatia	• Piekące, palące bóle dłoni i stóp, • Ostabienie siły mięśniowej, • Wywiad rodzinny polineuropatii,
Przewód pokarmowy	• Przewlekłe biegunki lub zaparcia, • Wczesna sytość podczas posiłku, • Niezamierzone chudnięcie

Układ moczowo-płciowy

- Zatrzymanie/nietrzymanie moczu,
- Zaburzenia erekcji,
- Białkomocz

AF – migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*), CMR – rezonans magnetyczny serca (ang. *cardiac magnetic resonance*), ECHO – badanie echokardiograficzne, EKG – badanie elektrokardiograficzne, HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), hs-TnT – tropoina T oznaczana testem wysokoczułym (ang. *high-sensitive troponin T*), HT – nadciśnienie tętnicze (ang. *hypertension*), IAS – przegroda międzyprzedsionkowa (ang. *interatrial septum*), ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter defibrillator*), LGE – późne wzmocnienie pokontrastowe (ang. *late gadolinium enhancement*), LV – lewa komora (ang. *left ventricle*), NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), PM – układ stymulujący serce (ang. *pacemaker*), RA – prawy przedsionek (ang. *right atrium*), RV – prawa komora (ang. *right ventricle*)

Źródło: Grzybowski 2023

Wczesnym objawem ATTR-CM jest przerost mięśnia sercowego w badaniu echokardiograficznym, głównie lewej komory, bez nadciśnienia tętniczego, szczególnie w przypadku, gdy nie ma cech przerostu lewej komory serca w badaniu EKG. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można zaobserwować pozorną poprawę i konieczność zmniejszenia dawek leków stosowanych na nadciśnienie. Wśród wczesnych objawów ATTR-CM można również wymienić arytmie serca zarówno nadkomorową jak i komorową. W fazie objawowej choroby pojawia się postępujące pogorszenie wydolności fizycznej, osłabienie i duszność wysiłkowa, co prowadzi do obukomorowej zastoinowej niewydolności serca. W dalszym etapie rozwoju choroby dochodzi do zaburzeń rytmu serca i przewodzenia, przy czym u większości pacjentów występuje w tym czasie utrwalone migotanie przedsionków. W zaawansowanym stadium choroby dominują objawy obukomorowej zastoinowej niewydolności serca z dominującymi objawami niewydolności prawokomorowej pod postacią wodobrzusza i obrzęków kończyn dolnych [Grzybowski 2023].

2.5.2 Monitorowanie przebiegu choroby

W przypadku ATTR-CM nie istnieje obecnie jednoznaczna definicja progresji choroby ani odpowiedzi na leczenie, niemniej jednak stosuje się różne wskaźniki oceny, obejmujące m.in. przeżywalność, częstość hospitalizacji, wydolność czynnościową np. klasa czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. *New York Heart Association*) (por. 2.5.2.1), sześciominutowy test marszowy (6MWT, ang. *6-minute walk test*) (por. 2.5.2.2.), test prędkości chodu (ang. *gait speed*), sercowo-płucny test wysiłkowy (ang. *cardiopulmonary exercise stress testing*), jakość życia oraz badania obrazowe i biomarkery sercowe [Kittleson 2020].

2.5.2.1 NYHA

W Tab. 2. przedstawiono klasyfikację niewydolności serca wg NYHA.

Tab. 2. Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA.

Klasa	Wydolność wysiłkowa
I	bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów

Klasa	Wydolność wysiłkowa
IV	każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

NYHA – klasa czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*)

Źródło: Szczeklik 2023

2.5.2.2 6MWT

6MWT to test służący do oceny dystansu, jaki pacjent jest w stanie przejść w ciągu 6 minut, co ma odzwierciedlać jego wydolność fizyczną. Zalecane jest, aby test wykonywać na płaskim i prostym korytarzu o długości 30 m i twardej nawierzchni. W trakcie badania mierzone są: dystans, czas odpoczynków, tętno i saturacja, a także stopień duszności (np. skala Borga). Ważnym elementem badania 6MWT jest ocena zmian wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej tlenem [Przybyłowski 2015].

Przy ocenie efektu w teście 6MWT ważnym pojęciem jest minimalna istotna różnica (MCID, ang. *minimally clinically important difference*; MID, ang. *minimal important difference*), oznaczająca minimalną zmianę 6MWT, którą można uznać za istotną i którą chorzy odczuwają jako poprawę lub pogorszenie statusu czynnościowego. Analizując wyniki testu należy uwzględnić dane dotyczące MID dla danej jednostki chorobowej lub sytuacji klinicznej [Przybyłowski 2015].

W przeglądzie systematycznym dotyczącym MCID, wśród pacjentów z chorobami przewlekłymi, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, rak płuc, choroba niedokrwienna serca, rozlana mięszkowa choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy oraz u dorosłych z obawą przed upadkiem raportowane wartości MCID dla testu 6MWT mieściły się w zakresie między 14 a 30,5 m [Bohannon 2016].

W badaniu dotyczącym pacjentów z zaawansowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc MCID dla 6MWT oszacowano na ok. 26 m [Puhan 2011]. W innym badaniu w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca MCID dla testu 6MWT wyniósł 30,1 m (95% CI: 20,8; 39,4) [Shoemaker 2013].

W retrospektywnej analizie pacjentów z ATTR-CM, wykazano, że zarówno zmiana bezwzględna – spadek dystansu o >35 m, jak i zmiana względna – spadek o >5% w ciągu roku w teście 6MWT były istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu (odpowiednio: HR=1,80 (95% CI: 1,51; 2,15) oraz HR=1,89 (95% CI: 1,59; 2,24) [Ioannou 2024].

Odnaleziono również przegląd systematyczny dotyczący 6MWT jako punktu końcowego w badaniach klinicznych dotyczących kardiomiopatii, w tym ATTR-CM. W wyniku przeglądu baz Embase oraz Medline (data przeglądu luty 2022) autorzy zidentyfikowali łącznie 41 publikacji. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu autorzy stwierdzili, że poprawa wyniku testu (lub mniejszy spadek w porównaniu z grupą kontrolną) stanowi czynnik prognostyczny obniżonego ryzyka hospitalizacji lub zgonu u pacjentów z kardiomiopatią. W przypadku ATTR-CM niski wynik testu 6MWT został uznany za czynnik prognostyczny hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podobnie w tej grupie pacjentów, test 6MWT został uznany za czynnik prognostyczny śmiertelności, u pacjentów z ATTR-CM dłuższy dystans pokonany w teście na początku obserwacji wiązał się z mniejszym ryzykiem zgonu. We włączonym do przeglądu badaniu Vong 2021 wykazano, że dystans 445 m w teście 6MWT wiązał się z 15% niższym

ryzykiem hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 40% niższym ryzykiem zgonu w porównaniu do dystansu 351 m (por. Tab. 3.). Może to oznaczać, że dłuższy dystans pokonany w teście 6MWT wiąże się z większym zmniejszeniem ryzyka zgonu niż zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z ATTR-CM [Nativi-Nicolau 2024].

Tab. 3. Związek między testem 6MWT a ryzykiem hospitalizacji i zgonu.

Badanie	Populacja	Interwencja (n), okres obserwacji	Badana zależność	Wynik	Stwierdzono związek z testem 6MWT
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych					
ATTR-ACT Vong 2021	ATTR-CM	Tafamidis vs placebo (n = 441), 30 miesięcy	Dystans w teście 6MWT jako czynnik prognostyczny hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	Dystans w teście 6MWT związany z 15% redukcją ryzyka: 445 m Dystans w teście 6MWT związany z 20% wzrostem ryzyka: 269 m	TAK
Ryzyko zgonu					
Lane 2019	ATTR-CM	Brak interwencji (n = 1034), 100 miesięcy	Ryzyko zgonu na każde 50 m wzrostu początkowego dystansu w teście 6MWT	HR: 0,88 (95% CI: 0,832; 0,933)	TAK
ATTR-ACT Vong 2021	ATTR-CM	Tafamidis vs placebo (n = 441), 30 miesięcy	Dystans w teście 6MWT jako czynnik prognostyczny ryzyka zgonu	Dystans w teście 6MWT związany z 40% redukcją ryzyka: 445 m Dystans w teście 6MWT związany z 57% wzrostem ryzyka: 269 m	TAK

6MWT – sześciominutowy test marszowy (ang. *6-minute walk test*), ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtetynowej (ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*), n – liczba pacjentów

Źródło: Nativi-Nicolau 2024

2.5.3 Rokowanie

Rokowanie w ATTR-CM zależy między innymi od:

- wariantu genetycznego,
- stopnia zajęcia serca,
- fenotypu neurologicznego [ESC 2023].

Znajomość rodzaju mutacji w genie TTR dostarcza cennych informacji na temat spodziewanej szybkości progresji choroby, dominującego fenotypu oraz wieku wystąpienia pierwszych objawów. Na ten moment znanych jest ponad 130 patologicznych wariantów genu TTR. Wśród

polskich pacjentów zidentyfikowano dość rzadkie mutacje związane w większości z fenotypem mieszanym – kardiologiczno-neurologicznym: p. Val91Ala, p.Ile93Val, p.Phe53Leu, p.Glu109Lys, p.Ala101Val, p.Asp58Val. Najczęściej występującą mutacją pozostaje p.Val50Met. Mutacja p.Phe-53Leu może występować endemicznie w południowych regionach Polski [Grzybowski 2023].

Rokowania pacjentów z ATTR-CM ulegają szybkiemu pogorszeniu wraz z dalszym odkładaniem się amyloidu w mięśniu sercowym, co przyczynia się do postępującej dysfunkcji narządowej i znacznego pogorszenia jakości życia. W zaawansowanym stadium choroby u pacjentów nieleczonych dochodzi do poważnych powikłań kardiologicznych, którym towarzyszy skrócenie mediany przeżycia. W przypadku nieleczonych pacjentów z ATTR-CM i objawową niewydolnością serca w momencie rozpoznania, mediana przeżycia wynosi około 2 do 3,5 roku [Grzybowski 2022].

W Tab. 4. przedstawiono różne systemy oceny stopnia zaawansowania ATTR-CM, przedstawione w wytycznych ESC 2023 dotyczących postępowania w kardiomiopatiach. Klasyfikacja obejmuje różne systemy punktacji i parametry stosowane do oceny stopnia zaawansowania i rokowania pacjentów z ATTRv i ATTRwt. Podwyższone wartości N-końcowego fragmentu propeptydu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, ang. *N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide*) i troponiny T wskazują na nasilenie niewydolności serca i wiążą się z gorszym rokowaniem. Pogorszenie czynności nerek stanowi dodatkowy czynnik ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby zarówno dla ATTRwt jak i ATTRv. Stadium choroby określa się na podstawie liczby niekorzystnych parametrów. Zarówno 4-letnie przeżycie, jak i mediana przeżycia wykazują wyraźną zależność od stadium choroby, w amyloidozie ATTRwt 4-letnie przeżycie w stadium I choroby wynosi 57%, z kolei w stadium III spada do 18% (por. Tab. 4.).

Zaproponowana skala punktowa opiera się na ocenie parametrów klinicznych, takich jak: dawka furosemidu, klasa NYHA oraz biomarkerów – skale Mayo lub NAC (ang. *National Amyloidosis Centre Staging System*) (por. Tab. 4.). Wyższy wynik na skali oznacza bardziej zaawansowane stadium choroby i krótszą medianę przeżycia [ESC 2023]. Przedstawione systemy punktacji zostały stworzone przy użyciu poziomu biomarkerów ocenianych na początku diagnozy i nie odzwierciedlają zmian podczas dalszej obserwacji pacjentów [Grzybowski 2023].

Tab. 4. Skale oceny rokowniczej w ATTR-CM.

ATTRwt		
Parametry oceny stadium zaawansowania	Stadium	4-letnie przeżycie / mediana przeżycia
troponiny T > 0,5 ng/ml NT-proBNP > 3000 pg/ml	Stadium I (0 parametrów)	57% / 66 miesięcy
	Stadium II (1 parametr)	42% / 40 miesięcy
	Stadium III (2 parametry)	18% / 20 miesięcy
ATTRv i ATTRwt		
Parametry oceny stadium zaawansowania	Stadium	Mediana przeżycia
eGFR <45 ml/min NT-proBNP > 3000 pg/ml	Stadium I (0 parametrów)	69,2 miesięcy
	Stadium II (1 parametr)	46,7 miesięcy
	Stadium III (2 parametry)	24,1 miesięcy

ATTRv and ATTRwt		
Parametry oceny punktowej	Wynik punktowy	Mediana przeżycia
Skala Mayo lub NAC (0-2 punkty) Dzienna dawka furosemidu lub równoważnego leku: 0 mg/kg (0 punktów), >0-0,5 mg/kg (1 punkt), >0,5-1 mg/kg (2 punkty), >1 mg/kg (3 punkty) Klasa NYHA I-IV (1-4 punkty)	Wynik 1-3	90,5 miesiąca
	Wynik 4-6	38,5 miesiąca (Mayo) 36 miesięcy (NAC)
	Wynik 7-9	20,3 miesiąca (Mayo) 19,8 miesiąca (NAC)

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*), ATTRv – amyloidozę transtyretynową dziedziczną (ang. *variant transthyretin amyloidosis*), ATTRwt – amyloidozę transtyretynową typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*), eGFR – oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), kg – kilogram, mg – miligram, min – minuta, ml – mililitr, NAC – system klasyfikacji prognozy w amyloidozie transtyretynowej serca (ang. *National Amyloidosis Centre Staging System*), ng – nanogram, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu peptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide*) NYHA – klasa czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*), pg – pikogram

Źródło: ESC 2023

Dwa główne fenotypy ATTRv to polineuropatia i kardiomiopatia. W polskiej populacji najczęściej występuje fenotyp mieszany, obejmujący jednocześnie objawy neurologiczne i sercowe. Nieleczona polineuropatia prowadzi do postępującego unieruchomienia i zgonu pacjenta w ciągu 7-12 lat, w przypadku współistniejącej ATTR-CM rokowanie jest istotnie gorsze. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu choroby i wdrożeniu leczenia przyczynowego można znacząco poprawić rokowania pacjentów [Grzybowski 2022].

2.5.4 Jakość życia

ATTR-CM to wielonarządowa, postępująca i wyniszczająca choroba dotykająca dorosłych, często wciąż aktywnych zawodowo. Najczęściej diagnozowani są pacjenci w wieku od 46 do 75 lat. ATTR-CM wiąże się ze znacznym pogorszeniem życia pacjentów niezależnie od wariantu choroby. Nieleczona skutkuje trwałym inwalidztwem i zwiększa ryzyko do przedwczesnego zgonu. Średni czas przeżycia chorych od momentu diagnozy bez leczenia przyczynowego wynosi 2-6 lat [Grzybowski 2022].

Pacjenci z ATTR-CM zmagają się z pogorszeniem sprawności fizycznej, funkcjonowania społecznego jak i codziennego. Choroba znacząco utrudnia codzienne funkcjonowanie i prowadzi do stopniowej utraty niezależności przez pacjentów. Wraz z jej postępowaniem chorzy wymagają coraz większej pomocy ze strony innych osób, większość nie jest w stanie samodzielnie wykonywać codziennych czynności w domu. Można zaobserwować również spadek wydajności w pracy, co często przyczynia się do pogorszenia sytuacji finansowej osób dotkniętych tą chorobą [Grzybowski 2023].

Pacjenci z ATTR-CM jak również ich otoczenie doświadczają poczucia lęku, zmęczenia i depresji. Choroba przekłada się więc również na wysokie koszty pośrednie [Grzybowski 2022]. Według badań niemal 50% chorych doświadcza depresji oraz objawów lękowych [Grzybowski 2023].

W zaawansowanym stadium niewydolności krążenia lub gdy pacjent nie ma możliwości samodzielnego poruszania, konieczna jest pomoc lekarza z dziedziny geriatry i medycyny paliatywnej. Pacjenci w tym stadium wymagają łagodzenia bólów neuropatycznych, określenia stopnia upośledzenia funkcji poznawczych, ograniczenie izolacji społecznej oraz wsparcia w zakresie potrzeb emocjonalnych [Grzybowski 2023].

We Francji przeprowadzono przekrojowe badanie ankietowe wśród pacjentów z amyloidozą, dotyczące diagnostyki, leczenia oraz jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. W badaniu uczestniczyło 21% pacjentów z ATTRv z polineuropatią, 16% z ATTRv z kardiomiopatią oraz 18% z ATTRwt. Wyniki badań wykazały, że najczęstszymi objawami choroby zgłaszanymi przez pacjentów były: duszność (u 49% chorych), mrowienie (33%), ból (28%), trudności w chodzeniu (28%) i utrata masy ciała (22%). Z dusznością najczęściej zmagali się pacjenci z ATTRwt i ATTRv z kardiomiopatią. W trakcie choroby pacjenci najczęściej zgłaszali takie dolegliwości jak zmęczenie (67%), ból (56%), zaburzenia snu (56%), brak apetytu (46%) i infekcje (34%). Średni wynik oceny jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D wyniósł 58,8 (SD: 2,1; zakres: 5-100) przy maksymalnym możliwym wyniku równym 100. Większość pacjentów zgłaszała trudności o różnym stopniu nasilenia w zakresie mobilności (62%), codziennych aktywności (67%), bólu/dyskomfortu (80%) oraz lęku/depresji (58%) [Damy 2022].

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Polska

ATTR-CM spełnia kryteria choroby rzadkiej [Grzybowski 2023]. Na chwilę obecną brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania ATTR-CM w Polsce, a istniejące dane ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków [Holcman 2019]. W 2022 r. w całej Polsce łączna liczba pacjentów leczonych z powodu ATTR-CM wynosiła ok. 40 osób [Grzybowski 2022].

Zgodnie z danymi zawartymi w literaturze w wybranych populacjach pacjentów istnieje zwiększone ryzyko występowania tej choroby, u 13% pacjentów z HFpEF, u 5% wśród chorych na HCM oraz u 16% pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu przeszłokórnej implantacji zastawki aortalnej [Holcman 2019].

ATTRwt jest najczęściej diagnozowana wśród mężczyzn w starszym wieku z niewydolnością serca i współwystępuje z zespołem cieśni nadgarstka i stenozą kręgosłupa lędźwiowego [Grzybowski 2022].

Objawy ATTRv, w zależności od typu mutacji, pojawiają się najczęściej między 30. a 50. rokiem życia (por. Tab. 5). [Holcman 2019]. Szacuje się, że ogólna częstość występowania ATTRv wynosi <1/100 000 osób, w populacjach japońskiej, portugalskiej i szwedzkiej występuje częściej: 1/1000-10 000 osób [ATTR online]. Postać dziedziczna występuje endemicznie, w Polsce jest bardzo rzadko spotykana, dotychczas zdiagnozowano ją u kilkunastu pacjentów [Grzybowski 2022].

Tab. 5. Epidemiologia amyloidozy serca.

Typ amyloidozy	Rozpowszechnienie	Cechy charakterystyczne	Charakterystyka demograficzna	Czynniki ryzyka
ATTRwt	Zwiększająca się częstość występowania, szczególnie u osób powyżej 80. roku życia	Postać niedziedziczna, złożony amyloidu zlokalizowane głównie w sercu	Dominuje w populacji starszych mężczyzn	Podeszły wiek, płeć męska
ATTRv	Różni się w zależności od rodzaju genu i regionu geograficznego	Postać dziedziczna, zróżnicowane objawy kliniczne, w tym neuropatia oraz kardiomiopatia	Wszystkie grupy wiekowe, z rodzinnym występowaniem choroby	Specyficzne mutacje w genie TTR

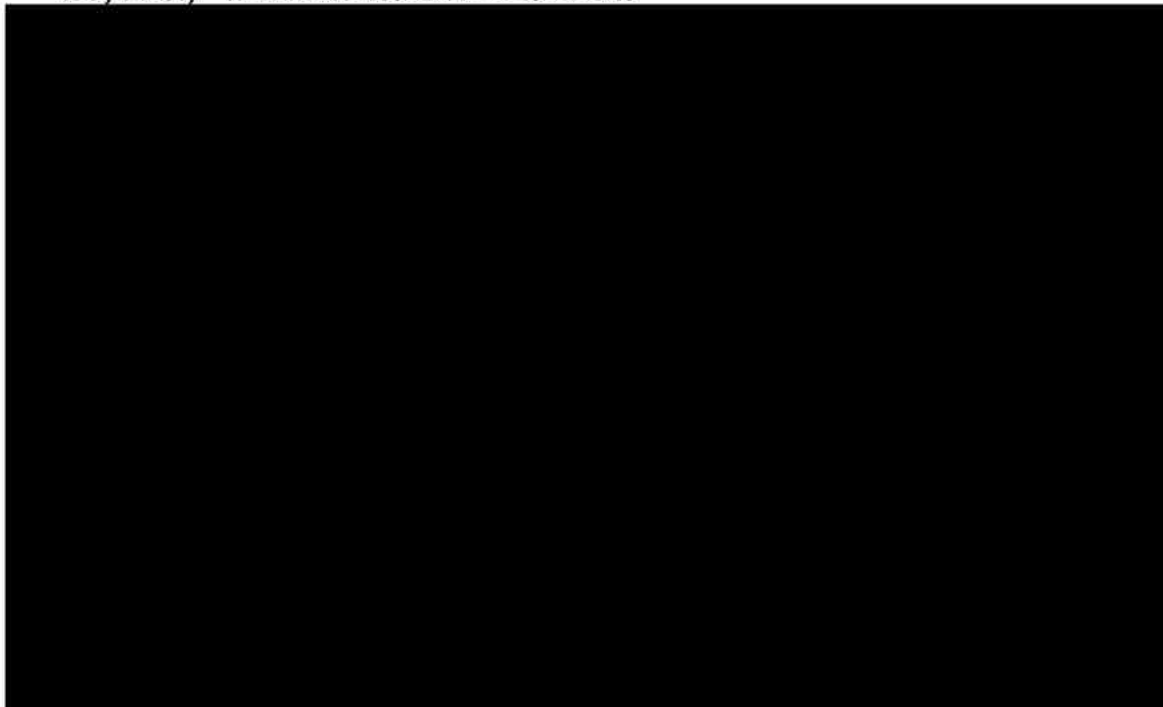
ATTRv – amyloidozę transtyretynową dziedziczną (ang. *variant transthyretin amyloidosis*); ATTRwt – amyloidozę transtyretynową typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*); TTR – transtyretyna

Źródło: Holcman 2024

1 lipca 2024 r. został w Polsce wprowadzony Program Lekowy „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85, I42.1)”, obejmujący refundację leczenia tafamidisem. Do programu włączani są pacjenci z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedziczną i z klasą czynnościową NYHA I-II [MZ 2024]. Wg sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. leczeniem tafamidisem objętych było 35 pacjentów [Uchwała Nr 6/2025/IV]. Liczba aktywnych ośrodków realizujących leczenie ATTR-CM w ramach wspomnianego Programu Lekowego na dzień 16.04.2025 wynosiła 25 [SRATTR].

Na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Kardiomiopatii oszacowano, że liczba pacjentów włączonych do Programu Lekowego „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85, I42.1)” w okresie 10.2024 - 04.2026 r. wyniosła [REDACTED] (por. Rys. 3.).

Rys. 3. Liczba pacjentów włączonych do Programu Lekowego „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85, I42.1)” w okresie 10.2024 - 04.2026 r.



Rejestr THAOS

Globalne rozpowszechnienie ATTR na świecie pozostaje nieznane, głównie z powodu trudności diagnostycznych, heterogenności klinicznej i niskiej świadomości choroby oraz objawów klinicznych, które nakładają się na bardziej powszechne schorzenia, co często przekłada się na błędną diagnozę [Dispenzieri 2022].

Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) jest największym światowym, długoterminowym, wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym dla pacjentów z ATTR, zarówno dziedziczną, jak i typu dzikiego oraz bezobjawowych nosicieli mutacji TTR. Badanie dostarczyło wielu cennych informacji o ATTR, uwydatniając zróżnicowanie genotypowe, fenotypowe czy geograficzne [Dispenzieri 2022].

W latach 2007-2021 do badania włączono 3779 pacjentów z objawami ATTR oraz 1830 bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR. Wśród wszystkich pacjentów dominującym genotypem było Val30Met (49,6%), kolejna pod względem częstości występowania była ATTRwt (23,5%) oraz ATTRh z mutacją Val122Ile (6,0%). Wariant Val30Met występował najczęściej w Ameryce Południowej (80,3%), Japonii (74,0%) i Europie (64,6%), a ATTRwt była najpowszechniejsza w Ameryce Północnej (54,8%). Najwięcej przypadków ATTR zaobserwowano w Portugalii – 1647 pacjentów oraz Stanach Zjednoczonych 1366 pacjentów. Wśród krajów europejskich największą liczbę pacjentów z ATTR zidentyfikowano w Portugalii (1647), Hiszpani (480), Niemczech (395) oraz we Włoszech (377) [Dispenzieri 2022].

We wszystkich podgrupach genotypowych większość pacjentów wykazujących objawy była płci męskiej, od 54,1% w grupie wczesnej postaci Val30Met do 93,9% w grupie ATTRwt. Średni wiek w momencie wystąpienia objawów wynosił 56,3 roku i był wyższy u pacjentów z amyloidozą ATTRwt w porównaniu z innymi typami choroby. Średni czas od wystąpienia objawów

do diagnozy w całej grupie wynosił 4 lata i wahał się od 2,0 lat w podgrupie z wczesną postacią Val30Met do 4,7 roku w podgrupie ATTRwt [Dispenzieri 2022].

Fenotyp przeważająco kardiologiczny występował u 40,7%, a fenotyp przeważająco neurologiczny u 40,1% pacjentów wykazujących objawy. Częstość występowania fenotypu mieszanego wynosiła 16,6%, a brak fenotypu zaobserwowano u 2,5% pacjentów [Dispenzieri 2022].

Większość pacjentów w Ameryce Północnej miała ATTRwt (58,8%), mutacja Val30Met występowała najczęściej w Ameryce Południowej (80,9%), Europie (55,4%) oraz Azji (50,5%), a w każdej z tych grup większy odsetek pacjentów stanowiły osoby z postacią o wczesnym początku choroby niż z późnym [Dispenzieri 2022].

W podgrupie pacjentów z przewagą fenotypu kardiologicznego lub mieszanego, niewydolność serca występowała u 92,2% pacjentów z mutacjami o charakterze kardiologicznym, u 88,6% pacjentów z amyloidozą ATTRwt oraz u 62,5% pacjentów z innymi mutacjami [Dispenzieri 2022].

Szczegółowe informacje dotyczące demografii próby i częstości występowania poszczególnych wariantów choroby u pacjentów objawowych uwzględnionych w rejestrze THAOS zostały zawarte w rozdz. 10.

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ATTR-CM opiera się na dwóch głównych aspektach:

- leczenie specyficzne, modyfikujące przebieg choroby (por. 2.7.1),
- leczenie objawowe symptomów kardiologicznych, powikłań oraz chorób współistniejących (por. 2.7.2) [WHF 2023].

2.7.1 Leczenie specyficzne

W leczeniu przyczynowym ATTR-CM istnieją trzy główne strategie działania leków ukierunkowane na mechanizm choroby:

- stabilizacja cząsteczki TTR w krążeniu (tafamidis, acoramidis, diflunizal),
- hamowanie produkcji TTR w wątrobie (wutrisyran, inotersen, patisiran),
- degradacja włókien amyloidu w sercu (doksycyklina, kwas taurourodeoksycholowy, immunoterapia) [Grzybowski 2023, WHF 2023].

Tafamidis jest pochodną benoksazolu i stabilizuje cząsteczki TTR, zapobiegając ich dysocjacji do monomerów o właściwościach amyloidogennych. Przyłącza się do tetramerycznej cząsteczki TTR i tym samym hamuje jej rozpad do monomerów. W wytycznych ESC jest zalecany w leczeniu ATTR-CM jako pierwsza linia leczenia przyczynowego, zarówno u pacjentów z towarzyszącą polineuropatią jak i bez [Grzybowski 2023]. Zgodnie z zapisami w Programie Lekowym może być stosowany u dorosłych pacjentów z ATTR-CM (wariant ATTRwt lub ATTRv), z klasą czynnościową NYHA I-II oraz grubością przegrody międzykomorowej przekraczającą 12 mm [MZ 2024].

Acoramidis, znany też jako AG10, zapobiega rozpadowi TTR poprzez łączenie się z jej tetramerem, w miejscu wiązania tyroksyny. Dzięki temu acoramidis stabilizuje strukturę tetrameru, uniemożliwiając jego rozpad do monomerów i tym samym zapobiegając tworzeniu się złogów amyloidu [Grzybowski 2023]. Acoramidis został zarejestrowany w leczeniu ATTR-CM przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) 10.02.2025 r. [EMA acoramidis].

Lekiem o podobnym mechanizmie działania jak tafamidis jest diflunizal, niemniej jednak jak dotąd badania nie potwierdziły jego korzystnego efektu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM [Grzybowski 2023].

Innym mechanizmem działania leków jest hamowanie syntezy TTR w wątrobie. W tej grupie leków znajdują się: inotersen, patisiran oraz **wutrisyran**. Inotersen to antysensowny oligonukleotyd, którego mechanizm działania polega na zakłócaniu syntezy białka TTR w wątrobie, poprzez selektywne wiązanie się do matrycowego RNA (mRNA) cząsteczki TTR [Grzybowski 2023]. Został zarejestrowany przez EMA 06.07.2018 r. w leczeniu polineuropatii w I lub II stadium zaawansowania u pacjentów z ATTRv [EMA inotersen]. Patisiran to cząsteczka małego interferującego kwasu rybonukleinowego (siRNA, ang. *small interfering ribonucleic acid*) zalecana w leczeniu ATTRv u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania lub współistnienia CA oraz polineuropatii ATTRv [Grzybowski 2023]. Patisiran powoduje katalityczny rozpad cząsteczki mRNA białka TTR w wątrobie, co skutkuje zmniejszeniem stężenia TTR w surowicy. Został zarejestrowany przez EMA 27.08.2018 r. w leczeniu ATTRv u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania [EMA patisiran].

Kolejnym lekiem hamującym syntezę TTR jest **wutrisyran**. Lek wskazany jest do stosowania w ATTRv z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania oraz w leczeniu ATTR-CM. Wutrisyran zawiera siRNA, którego działanie jest ukierunkowane na cząsteczkę mRNA kodującą wariantową lub niezmutowaną (dzikiego typu) cząsteczkę TTR i wywołuje rozpad mRNA TTR w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia stężenia w surowicy białka TTR, a tym samym zmniejszenia odkładania się amyloidu w tkankach. Wyniki badania klinicznego HELIOS-B wykazały, że wutrisyran skutecznie zmniejszał ryzyko poważnych problemów sercowo-naczyniowych i zgonu, poprawiał funkcjonowanie i jakość życia pacjentów, we wszystkich grupach pacjentów z ATTR-CM przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Pierwsze zezwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez EMA 15.09.2022 r. [EMA wutrisyran]. Obecnie dostępne opcje leczenia dla tej grupy pacjentów ograniczają się do podawania tafamidisu. Wutrisyran jako nowa opcja terapeutyczna, wykazuje potencjał, aby odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z ATTR-CM, postępującą, wyniszczającą i ostatecznie śmiertelną chorobą i może w przyszłości stać się nowym standardem terapeutycznym.

Wśród leków stosowanych w celu degradacji amyloidu znajdują się doksycyklina oraz kwas taurourodeoksycholowy (TUDCA). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że mogą spowalniać postęp choroby, jednak nie znalazło to potwierdzenia w trakcie badań klinicznych i obecnie nie są ujęte w zaleceniach. Trwają również badania nad podawaniem przeciwciał mających na celu usuwanie złogów amyloidu [Grzybowski 2023].

2.7.2 Leczenie objawowe

Leczenie objawowe obejmuje terapię powikłań sercowo-naczyniowych i chorób współistniejących, tj. niewydolności serca, arytmii, zatorowości zakrzepowej czy niedociśnienia ortostatycznego. W razie wskazań klinicznych konieczne może być również leczenie stenozy aortalnej i innych wad zastawkowych, a w zaawansowanych przypadkach niewydolności serca konieczne może być przeszczepienie serca [WHF 2023].

Niewydolność serca

Nagromadzenie płynów w organizmie stanowi istotny problem u pacjentów z ATTR-CM i niewydolnością serca, a diuretyki odgrywają podstawową rolę w jego kontrolowaniu. W leczeniu objawów zastoinowych najczęściej stosowane są diuretyki pętlowe oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA, ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*).

W przypadku pacjentów z ATTR-CM należy unikać podawania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, ang. *angiotensin receptor blockers*, sartany), sakubitrylu-walsartanu (ARNI, ang. *angiotensyn receptor-nephriylisin inhibitor*) oraz leków z grupy beta-blokerów, ze względu na ryzyko nasilenia niedociśnienia u pacjentów z niewydolnością serca. Stosowanie blokerów kanałów wapniowych jest niewskazane, ze względu na ich wiązanie się z włóknami amyloidowymi, toksyczność oraz działania niepożądane. Brakuje obecnie dostępnych dowodów na działanie inhibitorów SGLT-2 w leczeniu ATTR-CM [Grzybowski 2023].

Arytmie

W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków można rozważyć podanie małych dawek beta-blokerów w celu kontroli rytmu serca, jednak wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza. Amiodaron powinien być lekiem pierwszego wyboru w strategii utrzymania rytmu zatokowego. W przypadku pacjentów z objawowym migotaniem przedsionków lub zespołem tachybradykardii można rozważyć zabieg ablacji i wszczepienie układu stymulującego serce. Pacjenci z ATTR-CM powinni być ściśle kontrolowani pod kątem zaburzeń przewodzenia i wskazań do wszczepienia układu stymulującego serce [Grzybowski 2023].

Zatorowość zakrzepowa

Ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w ATTR-CM, można rozważyć stosowanie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistą witaminy K (NOAC, ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – dabigatran, apiksaban, rywaroksaban, jak i antagoniści witaminy K (VKA, ang. *vitamin K antagonists*) – acenokumarol, warfaryna, a także heparyny: drobnocząsteczkową oraz niefrakcjonowaną [Grzybowski 2023].

Niedociśnienie ortostatyczne

Hipotonię objawową można leczyć lekami działającymi jako substytuty norepinefryny, takimi jak midodryna lub droksydopa. Interwencje nefarmakologiczne, takie jak noszenie pończoch uciskowych, odstawienie leków obniżających ciśnienie oraz zwiększenie dziennego spożycia wody, również mogą przynieść korzyści [WHF 2023].

Przeszczep narządów

Przeszczep serca lub jednoczesny przeszczep serca i wątroby należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta [Grzybowski 2023]. W przypadku przeszczepu samej wątroby istnieje ryzyko rozwoju postępującej kardiomiopatii amyloidowej. W związku z tym, w przypadku pacjentów w młodszym wieku należy rozważyć jednoczesny przeszczep zarówno wątroby, jak i serca. U pacjentów w starszym wieku i z objawami niewydolności serca (AT-TRwt lub wariant dziedziczny Val122Ile) wskazane jest rozważenie przeszczepu serca [Holcman 2019]. Wśród przeciwwskazań do transplantacji znajdują się zaawansowana neuropatia autonomiczna, objawowe zajęcie przewodu pokarmowego oraz polineuropatia obwodowa [Grzybowski 2023].

Opieka paliatywna

W zaawansowanym stadium choroby, gdy pacjent doświadcza schyłkowej niewydolności krążenia i nie jest w stanie poruszać się samodzielnie konieczna jest pomoc lekarza specjalisty w dziedzinie geriatricznej i medycyny paliatywnej. Oprócz terapii łagodzącej bóle neuropatyczne, ważne jest również odpowiednie dobranie leków, aby uniknąć jednoczesnego stosowania zbyt wielu środków farmakologicznych, ocena stopnia upośledzenia funkcji poznawczych, zapobieganie izolacji i samotności oraz wsparcie emocjonalne i duchowe [Grzybowski 2023].

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.10.2025 r. Aktualizację wyszukiwania wykonano 08.04.2026 r. Przeszukano strony następujących towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK),
- zagraniczne:
 - *American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), Heart Failure Society of America (HFSA),*
 - *Canadian Cardiovascular Society (CCS),*
 - *European Society of Cardiology (ESC),*
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE),*
 - *International Society of Amyloidosis (ISA),*
 - *Portuguese Society of Cardiology (SPC)*
 - *World Heart Federation (WHF).*

Zgodnie z wytycznymi SPC 2025 tafamidis, akoramidis oraz wutrisyran są rekomendowane u pacjentów w klasie NYHA I i II (klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B). Ich stosowanie ma na celu nie tylko poprawę jakości życia, ale przede wszystkim redukcję śmiertelności całkowitej oraz liczby hospitalizacji. W klasie NYHA III również zaleca się rozważenie tych terapii (klasa IIa, poziom B) tj. tafamidisu, akoramidisu oraz wutrisyranu, w celu złagodzenia

objawów, zahamowania spadku wydolności funkcjonalnej, poprawy jakości życia, a także redukcji śmiertelności całkowitej. Akoramidis dodatkowo jest zalecany w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast wutrisyran w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wutrisyran może być wdrażany niezależnie od trwającego leczenia tafamidisem.

Wytyczne ACC 2025 wśród terapii modyfikujących przebieg choroby ATTR-CM wymieniają stabilizatory TTR – tafamidis i akoramidis oraz wyciszacze TTR – wutrisyran. Wszystkie trzy leki spowalniają postęp choroby, lecz nie cofają już istniejących uszkodzeń narządowych, dlatego kluczowe jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii. Wybór między poszczególnym leczeniem, powinien opierać się głównie na kosztach, dostępności i preferencjach pacjenta, a nie profilu działań niepożądanych, gdyż wszystkie leki są dobrze tolerowane. Wyjątek stanowią pacjenci z ATTRv-CM i współistniejącą polineuropatią, u których preferowany jest wutrisyran. Terapia skojarzona (stabilizator + wyciszacz) nie jest obecnie zalecana ze względu na brak dowodów na dodatkowe korzyści kliniczne. Nie zaleca się również leczenia u bezobjawowych nosicieli mutacji TTR ani u pacjentów z izolowanymi zmianami w więzadłach bez zajęcia serca. W przypadku bardzo zaawansowanej choroby należy rozważyć przeszczepienie serca lub opiekę paliatywną.

Zidentyfikowane wytyczne – PTK 2023¹, AHA/ACC/HFSA 2022, CCS 2020, ESC 2023 i 2021 oraz WHF 2023 zostały opracowane przed opublikowaniem wyników badania HELIOS-B dotyczących wutrisyranu w leczeniu ATTR-CM i z tego względu nie uwzględniają wnioskowanej interwencji. Wyniki badania HELIOS-B zostały przedstawione po raz pierwszy 30 sierpnia 2024 r. podczas Kongresu ESC [Vutrisiran ESC Congress 2024]. Dane z badania zostały jednocześnie opublikowane w czasopiśmie *The New England Journal of Medicine* w formie elektronicznej w dniu prezentacji oraz w wersji drukowanej w numerze ze stycznia 2025 r. [Fontana 2025].

Stanowisko ekspertów PTK z 2023 r. w leczeniu przyczynowym ATTR-CM zalecają stosowanie tafamidisu, a wutrisyran został wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych, dla której w momencie opracowywania dokumentu badanie kliniczne pozostawało w toku.

W wytycznych AHA/ACC/HFSA 2022, CCS 2020 oraz ESC 2023 i 2021 również rekomendowano stosowanie tafamidisu. Wytyczne WHF 2023 wskazują na wutrisyran jako jedną z opcji leczenia, dla której w momencie opracowywania dokumentu trwało badanie kliniczne.

Dokument ISA 2025 skupiał się na postępowaniu w przypadku działań niepożądanych terapii związanych z amyloidozą i określił profil bezpieczeństwa wutrisyranu w badaniu klinicznym jako porównywalny z grupą kontrolną przyjmującą placebo.

Nie odnaleziono wytycznych NICE dotyczących leczenia ATTR-CM.

Odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia ATTR-CM przedstawiono w Tab. 6.

¹ stanowisko ekspertów

Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTK 2023 (stanowisko ekspertów) [Grzybowski 2023]	Leczenie swoiste: - Tafamidis w dawce 61 mg (ang. <i>free acid</i>) lub równoważnie 80 mg (megluminian tafamidisu) podawany doustnie raz na dobę, pochodna benzoksazolu, przyłącza się do tetramerycznej cząsteczki TTR, uniemożliwiając proces dysocjacji do monomerów. Zalecany zarówno w przypadku fenotypu kardiologicznego, jak i neurologicznego, niezależnie od współwystępowania polineuropatii jako pierwsza linia leczenia przyczynowego. Pozostałe terapie hamujące syntezę TTR: - diflunisal: niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ) stabilizujący cząsteczki tetramerów TTR <i>in vitro</i>, w dotychczasowych badaniach nie wykazano jednak korzystnego efektu diflunisalu w leczeniu chorych z ATTR-CM; - inotersen: antysensowny oligonukleotyd zakłócający syntezę TTR, wskazany w leczeniu pacjentów z ATTRv o fenotypie mieszanym oraz u pacjentów z polineuropatią w I-II stopniu zaawansowania; - patisiran: siRNA, wskazany w terapii pacjentów z ATTRv o fenotypie mieszanym oraz u dorosłych pacjentów z polineuropatią ATTRv w I-II stopniu zaawansowania; - wutrisyran: siRNA; zmniejsza wytwarzanie TTR u pacjentów z polineuropatią ATTRv; wskazany dla dorosłych pacjentów z polineuropatią w I-II stadium zaawansowania w przebiegu ATTRv, skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie pacjentów z ATTR-CM musi zostać zweryfikowane w trwających badaniach klinicznych (por. Rys. 4.). Rys. 4. Zalecenia dotyczące leczenia swoistego w ATTR-CM. *Polineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1–2. #Polineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1. ATTRv - amyloidoza ATTR związana z nieprawidłowym wariantem genu (ang. <i>ATTR variant</i>), ATTRwt - amyloidoza ATTR typu „dzikiego” (ang. <i>ATTR wild type</i>) Terapia wpływająca na degradację amyloidu: - doksycyklina/TUDCA: badania eksperymentalne wykazały, że mogą wpływać na spowolnienie progresji ATTR, nie zostało to potwierdzone w badaniach klinicznych i leczenie tymi preparatami nie jest ujęte w zaleceniach Grupy Roboczej ESC;

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	- immunoterapia: wykorzystanie przeciwciał, których działanie prowadzi do usuwania złogów amyloidu z narządów; terapia na wczesnym etapie badań klinicznych. Leczenie objawowe: - diuretyki pętlowe oraz antagonisty receptora mineralokortykoidowego w leczeniu objawów zastoinowych; - beta-blokery (małe dawki pod ścisłym nadzorem lekarskim) w celu stabilizacji rytmu serca u pacjentów z migotaniem przedsionków, - doustne antykoagulanty niebędące antagonistą witaminy K – dabigatran, apiksaban, rywaroksaban, jak i antagonisty witaminy K – acenokumarol, warfaryna, heparyny: drobnocząsteczkowa oraz niefrakcjonowana są zalecane w leczenie przeciwzakrzepowym; - przy objawowym klinicznie migotaniu przedsionków czy w zespole tachy-brady ostatecznym rozwiązaniem może być wykonanie ablacji łącza i wszczepienie układu stymulującego serce, jako lek pierwszego wyboru w celu utrzymania rytmu zatokowego powinien być rozważany amiodaron; - pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania u nich wskazań do wszczepienia układu stymulującego serce; - wskazania do przeszczepu serca lub jednoczesnego przeszczepienia serca i wątroby powinny być rozpatrywane indywidualnie u danego pacjenta.
ACC 2025	Terapie modyfikujące przebieg choroby - Stabilizatory transtyretyny TTR: - Tafamidis został zatwierdzony FDA w 2019 r. jako pierwszy stabilizator TTR do leczenia ATTR-CM, na podstawie wyników badania ATTR-ACT, w którym wzięło udział 441 pacjentów z ATTR-CM losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tafamidis lub placebo. Po 30. miesiącach leczenia tafamidis wykazał niższą śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz zmniejszoną częstość hospitalizacji z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych. W fazie przedłużonej badania, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 51 miesięcy, wykazano 30% względne zmniejszenie ryzyka zgonu przy dawce 80 mg w porównaniu z dawką 20 mg. Tafamidis jest dobrze tolerowany, należy jednak zachować ostrożność przy jego stosowaniu razem z rosuvastatiną w dawce >20 mg lub atorwastatiną w dawce >40 mg ze względu na ryzyko rozpadu mięśni szkieletowych. - Akoramidis jest kolejnym stabilizatorem TTR i został zatwierdzony przez FDA w 2024 r. na podstawie wyników badania klinicznego ATTRibute-CM, w którym 632 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej akoramidis w dawce 800 mg dwa razy dziennie lub placebo. Po 30 miesiącach obserwacji stwierdzono korzystny wpływ akoramidisu na śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz liczbę hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych. - Wyciszacze TTR: - Wutrisyran został zatwierdzony przez FDA w 2022 r. w leczeniu ATTRv z polineuropatią, a w 2025 r. również we wskazaniu ATTR-CM. W badaniu HELIOS-B porównywano podawanie wutrisyranu w dawce 25 mg, co 12 tygodni z placebo, u 655 osób z ATTR-CM. Stosowanie wutrisyranu wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny oraz nawrotowych zdarzeń

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	sercowo-naczyniowych. TTR jest głównym transporterem retinolu, w związku z tym przy każdej terapii, która zmniejsza produkcję TTR zaleca się suplementację witaminy A. • Dobór terapii dla pacjentów z ATTR-CM: ○ Ze względu na swoje mechanizmy działania, tafamidis, akoramidis oraz wutrisyran spowalniają postęp choroby, ale nie cofają uszkodzeń narządowych. W związku z tym należy oczekiwać, że zachowają one funkcjonalny stan pacjenta i jakość życia, ale ich nie poprawiają. Optymalny moment rozpoczęcia terapii modyfikującej przebieg ATTR-CM to najwcześniejszy okres pojawienia się objawów choroby, zanim dojdzie do istotnej dysfunkcji narządowej. ○ Kryteria doboru pacjentów powinny uwzględniać potwierdzone rozpoznanie ATTR-CM oraz obecność objawowej niewydolności serca w klasie NYHA I-III, w tym pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub stosujących diuretyki pętlowe, a także pacjentów u których grubość ściany lewej komory wynosi ≥ 12 mm. Kryteria te powinny jednocześnie uwzględniać, że wcześniejsza diagnoza może wyeliminować potrzebę hospitalizacji, a postępy w leczeniu niewydolności serca przy SGLT2 oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego mogą pozwolić na kontrolę równowagi wodno-elektrolitowej pacjenta bez konieczności stosowania diuretyków pętlowych. W konsekwencji brak hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz brak potrzeby stosowania diuretyków pętlowych nie powinny wykluczać zastosowania terapii modyfikującej przebieg ATTR-CM. Dodatkowo, u niektórych pacjentów z ATTR-CM (w szczególności kobiet) grubość ściany lewej komory może nie osiągać 12 mm, co oznacza, że niespełnienie tego kryterium nie powinno wykluczać zastosowania terapii. Warto podkreślić, że brak jest danych na temat możliwego efektu terapii modyfikującej przebieg choroby w następujących przypadkach: ▪ gdy badania przesiewowe rodzin pacjentów z ATTRv-CM pozwolą zidentyfikować bezobjawowych nosicieli patogennych wariantów genu TTR, ▪ u pacjentów z zespołem cieśni nadgarstka oraz stenozą kręgosłupa może dochodzić do odkładania amyloidu transtyretynowego w więzadłach, przy czym nie stwierdza się u nich choroby serca. Mimo zwiększonego ryzyka późniejszego rozwoju ATTR-CM u tych pacjentów, dostępne dowody nie wskazują na konieczność rozpoczęcia u nich terapii. W przypadku niektórych pacjentów choroba może być zbyt zaawansowana, aby mogli odnieść korzyść z terapii modyfikującej jej przebieg. Wszystkie trzy badania rejestracyjne leków, wykluczały osoby z zaawansowanymi objawami choroby. W szczególności kryteria wykluczenia obejmowały: ▪ istotne upośledzenie wydolności fizycznej (dystans w teście 6MWT < 100 m w badaniu ATTR-ACT oraz < 150 m w badaniach ATTRIBUTE-CM i HELIOS-B); ▪ wysokie stężenia peptydów natriuretycznych (NT-pro-BNP > 8500 pg/ml w badaniach ATTRIBUTE-CM i HELIOS-B);

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	▪ ciężkie upośledzenie funkcji nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] <15 ml/min/1,73 m² w badaniu ATTRibute-CM; <25 ml/min/1,73 m² w ATTR-ACT oraz <30 ml/min/1,73 m² w HELIOS-B). W przypadku takich pacjentów właściwe jest skierowanie do procedury przeszczepienia serca, a w razie przeciwwskazań rozważenie konsultacji w zakresie opieki paliatywnej. Dobór terapii modyfikującej przebieg choroby: stabilizator vs. terapia wyciszająca TTR ○ Ze względu na fakt, że badania rejestracyjne dla tafamidisu, akoramidisu i wutrisyranu były badaniami kontrolowanymi placebo, nie są dostępne bezpośrednie dane z randomizowanych badań ani analizy porównawcze umożliwiające ocenę względnej przewagi poszczególnych leków. Wszystkie te terapie charakteryzują się na minimalnym profilu działań niepożądanych, więc ten czynnik nie powinien wpływać na wybór leczenia. Ponadto porównywanie poszczególnych badań klinicznych jest ograniczone ze względu na różnice w populacjach badanych. Na podstawie aktualnych danych, wybór terapii powinien opierać się na takich czynnikach, jak: koszt, dostępność wynikająca z preferencji płatnika oraz indywidualne preferencje pacjenta, dotyczące drogi podania i dawkowania. Istotnym wyjątkiem są pacjenci z ATTRv-CM i współistniejącą polineuropatią. W takich przypadkach preferowana może być terapia wyciszająca TTR, np. wutrisyran, ponieważ badania kliniczne wykazały korzyści ze stosowania terapii wyciszających TTR w ATTRv-polineuropatii. Rola terapii skojarzonej: stabilizator i terapia wyciszająca TTR ○ W ATTR-CM terapia skojarzona może zwiększać skuteczność leczenia i zmniejszać ryzyko progresji choroby, choć wiąże się to z wyższymi kosztami. Na ten moment, nie jest znany dodatkowy efekt stabilizacji pozostałej krążącej cząsteczki TTR, po znacznym zahamowaniu jej ekspresji. Aktualne dane z badań klinicznych nie uzasadniają stosowania terapii skojarzonej z użyciem dwóch stabilizatorów ani kombinacji stabilizatora i wyciszacza. W badaniu HELIOS-B, 40% włączonych do badania pacjentów przyjmowało tafamidis na początku badania. Pozostałe 60% pacjentów stanowiło grupę monoterapii, spośród których kolejne 20% rozpoczęło stosowanie tafamidisu po randomizacji. Jakkolwiek badanie HELIOS-B nie było zaprojektowane w celu oceny terapii skojarzonej wutrisyranem i tafamidisem, dodanie wutrisyranu do terapii tafamidisem nie skutkowało statystycznie istotną poprawą klinicznych punktów końcowych w tej podgrupie. W związku z tym, w oparciu o aktualnie dostępne dowody, nie zaleca się rutynowego stosowania terapii skojarzonej lekiem wyciszającym ekspresję TTR i stabilizatorem. Progresja choroby i rola modyfikacji terapii • Obecnie nie istnieje powszechnie akceptowana definicja tego, co stanowi odpowiedź na terapię modyfikującą przebieg choroby lub jej niepowodzenie. Chociaż u wielu osób z ATTR-CM dochodzi do nasilenia objawów niewydolności serca, pojawienia się nowych arytmii lub obu tych zjawisk jednocześnie, nie jest jasne, czy stanowi to następstwo choroby wyjściowej, czy też efekt postępującego odkładania się włókien amyloidowych. Za postęp choroby może również w większym

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	stopniu odpowiadać wiek chorych (mediana wieku 75-77 lat w badaniach klinicznych) oraz choroby współistniejące, niż mechanizmy związane z ATTR-CM. Obecnie brakuje wystarczających dowodów, dotyczących dostosowania terapii modyfikującej przebieg choroby w przypadku nasilenia objawów.
AHA/ACC/HFSA 2022	• U wybranych pacjentów z ATTR-CM (zarówno ATTRwt jak i ATTRv) oraz objawami niewydolności serca w klasie I-III wg NYHA, wskazane jest zastosowanie terapii stabilizującej tetramer TTR (tafamidis) w celu zmniejszenia zachorowalności (ang. <i>morbidity</i>) i śmiertelności sercowo-naczyniowej [klasa zaleceń: 1, poziom wiarygodności: B-R], • U pacjentów z ATTR-CM i AF zasadne jest stosowanie leczenia przeciwkrzepliowego w celu zmniejszenia ryzyka udaru, niezależnie od wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc (niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający atak niedokrwienny, choroba naczyń, wiek 65-74 lata, płeć) [klasa zaleceń: 2a, poziom wiarygodności C-LD]. Klasę zaleceń przedstawiono w Tab. 25, poziom wiarygodności badań w Tab. 27.
CCS 2020	Leczenie można podzielić na dwie ścieżki: • zapobieganie dalszemu odkładaniu się amyloidu za pomocą terapii modyfikujących przebieg choroby: ○ tafamidis u pacjentów z ATTR-CM i objawami w klasach I-III wg NYHA (silne zalecenie, wysokiej jakości dowody naukowe); ○ patisiran lub inotersen u pacjentów z ATTRv z polineuropatią (silne zalecenie, wysokiej jakości dowody naukowe). • leczenie następstw uszkodzenia narządów końcowych, w tym niewydolności serca i arytmii: ○ transplantację serca należy rozważyć u wybranych pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, u których nie występują istotne objawy pozasercowe, a ryzyko progresji choroby jest niskie lub możliwe do kontrolowania za pomocą terapii modyfikujących przebieg choroby (silne zalecenie, umiarkowanej jakości dowody naukowe), ○ przy braku przeciwwskazań zalecane jest leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z amyloidozą serca i migotaniem przedsionków, niezależnie od obliczonego ryzyka udaru mózgu lub zatorowości ogólnoustrojowej (silne zalecenie, niskiej jakości dowody naukowe). Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych przedstawiono w Tab. 28.
ESC 2024	• U wszystkich pacjentów z AF i kardiomiopatią przerostową lub amyloidozą serca, niezależnie od wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc, zaleca się doustne leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]. Klasę zaleceń przedstawiono w Tab. 25, poziom wiarygodności badań w Tab. 26.
ESC 2023	Leczenie swoiste: • podstawą leczenia jest stabilizacja cząsteczki TTR i zmniejszenie jej wytwarzania;

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• tafamidis zmniejszał umieralność ogólną i częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ATTR, a największy efekt uzyskano u pacjentów w I i II klasie NYHA; • prowadzone są dalsze badania z innymi lekami stabilizującymi i innymi cząsteczkami, które zmniejszają wytwarzanie TTR.
ESC 2022	• U pacjentów z amyloidozą łańcuchów lekkich lub transtyretynową serca i hemodynamicznie źle tolerowanym VT należy rozważyć implantację ICD [klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności C]. Klasę zaleceń przedstawiono w Tab. 25., poziom wiarygodności badań w Tab. 26.
ESC 2021	Leczenie swoiste: • tafamidis jest zalecany u pacjentów z kardiomiopatią spowodowaną ATTRv potwierdzoną w badaniach genetycznych oraz objawami w I lub II klasie NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]; • tafamidis jest zalecany u pacjentów z ATTRwt i objawami w I lub II klasie NYHA w celu zmniejszenia objawów, częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz umieralności [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]. Klasę zaleceń przedstawiono w Tab. 25., poziom wiarygodności badań w Tab. 26.
ISA 2025	• Tafamidis, pierwsza zatwierdzona terapia w leczeniu ATTR, charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem działań niepożądanych. Obserwacje kliniczne potwierdziły, że lek jest dobrze tolerowany i rzadko powoduje działania niepożądane. • Nowy stabilizator białka TTR, acoramidis, był badany w badaniu fazy III u pacjentów z ATTR-CM, częstość działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej acoramidis i w grupie placebo. Lek został zatwierdzony przez FDA do leczenia ATTR-CM w listopadzie 2024 roku. • Wutrisyran podawany podskórnie lek oparty na mechanizmie interferencji RNA, był testowany w badaniu III fazy i nie odnotowano różnicy w ogólnej częstości działań niepożądanych w porównaniu z placebo.
SPC 2025	Zalecenia dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby u pacjentów z ATTR-CM: • Tafamidis jest zalecany u pacjentów z ATTR-CM (postać ATTRv lub ATTRwt) w klasie NYHA I lub II, w celu zmniejszenia objawów, zahamowania spadku wydolności funkcjonalnej i jakości życia oraz zmniejszenia liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]. • Tafamidis należy rozważyć u pacjentów z ATTR-CM (ATTRv lub ATTRwt) w klasie NYHA III, w celu zmniejszenia objawów, zahamowania spadku wydolności funkcjonalnej i jakości życia oraz zmniejszenia śmiertelności całkowitej [klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności B]. • Akoramidis jest zalecany u pacjentów z ATTR-CM (ATTRv lub ATTRwt) w klasie NYHA I lub II, w celu zmniejszenia objawów, zahamowania spadku wydolności funkcjonalnej i jakości życia oraz zmniejszenia liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]. • Akoramidis należy rozważyć u pacjentów z ATTR-CM (ATTRv lub ATTRwt) w klasie NYHA III, w celu zmniejszenia objawów, zahamowania

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	spadku wydolności funkcjonalnej i jakości życia oraz zmniejszenia liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej [klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności B]. • Patisiran należy rozważyć u pacjentów z ATTR-CM (ATTRv lub ATTRwt) w klasie NYHA I lub II, w celu ograniczenia spadku wydolności funkcjonalnej i pogorszenia jakości życia [klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności B]. • Wutrisyran jest zalecany u pacjentów z ATTR-CM (ATTRv lub ATTRwt) w klasie NYHA I lub II, w celu zmniejszenia objawów, zahamowania spadku wydolności funkcjonalnej i jakości życia oraz zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej, niezależnie od jednoczesnego leczenia tafamidisem [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]. • Wutrisyran należy rozważyć u pacjentów z ATTR-CM (ATTRv lub ATTRwt) w klasie NYHA III, w celu zmniejszenia objawów, zahamowania spadku wydolności funkcjonalnej i jakości życia oraz zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej, niezależnie od jednoczesnego leczenia tafamidisem [klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności B]. • Celowaną, swoistą dla choroby terapię należy rozważyć u pacjentów, u których ATTR-CM rozwinęła się po ortotopowym przeszczepieniu wątroby [klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności C].
WHF 2023	Terapie celowane Stabilizatory cząsteczki TTR: • tafamidis: dawka 61 mg (ang. <i>free acid</i>) lub równoważnie 80 mg (megluminian tafamidisu) raz na dobę, spowalnia postęp choroby poprzez stabilizację struktury TTR, zapobiegając nieprawidłowemu fałdowaniu i odkładaniu się złogów amyloidu, rekomendowany w leczeniu pacjentów z ATTR-CM, obejmującą zarówno ATTRv, jak i ATTRwt; • acoramidis: lek doustny, który wykazał zdolność do zwiększania poziomu TTR w surowicy oraz dobrą tolerancję u pacjentów z ATTR-CM i objawową niewydolnością serca; • diflunisal: NLPZ, który łączy się z miejscami wiążącymi tyroksynę w cząsteczce TTR, zapobiegając dysocjacji tetrameru i tworzeniu się włókien amyloidowych, mimo że lek może wywoływać krwawienie z przewodu pokarmowego, zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie płynów i nasilenie niewydolności serca, może być dobrze tolerowany u wybranych pacjentów z ATTR-CM, a przy tym wykazuje korzystny wpływ na strukturę i funkcję serca i może wydłużać przeżycie. Leki wyciszające TTR: • patisiran: siRNA, lek podawany dożylnie, w badaniach klinicznych lek wykazywał potencjał do zatrzymania, a nawet odwrócenia postępu ATTR-CM. W badaniu APOLLO-B patisiran wykazał statystycznie istotną poprawę wydolności czynnościowej, a także poprawę stanu zdrowia i jakości życia w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTRv i ATTRwt; • wutrisyran: siRNA; podawany w postaci iniekcji podskórnej raz na trzy miesiące; wskazany do stosowania u pacjentów z ATTRv przebiegającą z polineuropatią, trwają badania kliniczne u pacjentów z ATTRv i ATTRwt; • inotersen: oligonukleotyd antysensowny, który indukuje degradację mRNA cząsteczki TTR, zapobiegając ekspresji zarówno dzikiego, jak

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	i zmutowanego TTR; lek wykazał skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych u pacjentów z ATTR-CM; • eplontersen: oligonukleotyd antysensowny; wyniki badania klinicznego CARDIO-TTRansform oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo eplontersenu w porównaniu z placebo u pacjentów z ATTRv i ATTRwt oraz niewydolnością serca nie zostały jeszcze opublikowane; • CRISPR/Cas9 wykorzystuje technologię edycji genów w celu obniżenia poziomu TTR. Leki wyciszające TTR niwelują również zdolność TTR do pełnienia funkcji białka transportującego, dlatego podczas stosowania tych leków konieczne jest uzupełnianie witaminy A.

AF – migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*); ATTRv – amyloidoza transtyretynowa dziedziczna (ang. *variant transthyretin amyloidosis*); ATTRwt – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. *wild-type transthyretin amyloidosis*); FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter defibrillator*); NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny; NYHA – klasa czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); TTR – transtyretyna; TUDCA – kwas tauroursodeoksycholowy; VT – częstoskurcz komorowy (ang. *ventricular tachycardia*);

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest wutrisyran (Amvuttra®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM (typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 7 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wutrisyranu, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej ChPL [ChPL Amvuttra].

Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod GTIN	Amvuttra, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/0,5 ml, 1 amp.-strzyk. po 0,5 ml, kod GTIN: 04150181110077
Nazwa grupy i kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX18
Substancja czynna	wutrisyran
Wnioskowane wskazanie	W leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III.
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Amvuttra
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wutrisyran to ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy siRNA. Jego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekaźnikowy mRNA, kodujący zarówno wariantową jak i niezmutowaną (typu dzikiego) transtyretynę (TTR) i który jest związany wiązaniem kowalencyjnym ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwia dostarczenie siRNA do hepatocytów. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i amyloidogennego niezmutowanego białka TTR w tkankach.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; mRNA – przekaźnikowy RNA (ang. messenger RNA), NYHA – klasa czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association); siRNA – mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA, ang. small interfering ribonucleic acid); RNAi – interferencja RNA (ang. RNA interference) zjawisko wyciszania albo wyłączenia ekspresji genu przez dwuniciowy RNA; TTR – transtyretyna

Źródło: ChPL Amvuttra

3.1.1.1 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Amvuttra to 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej, ale nie przekraczającej, od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę [ChPL Amvuttra].

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Amvuttra. Podanie leku należy powtarzać co 3 miesiące, począwszy od ostatnio podanej dawki [ChPL Amvuttra].

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku — nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat [ChPL Amvuttra].

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby — nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi (bilirubina całkowita $\leq 1 \times$ górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $> 1 \times$ GGN lub bilirubina całkowita od $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i jakkolwiek wartość AspAT) ani umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i jakkolwiek wartość AspAT) zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami wątroby o nasileniu ciężkim i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko [ChPL Amvuttra].

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek — nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular rate*) od ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²). Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami nerek o nasileniu ciężkim lub z krańcową niewydolnością nerek i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko [ChPL Amvuttra].

Dzieci i młodzież — nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Amvuttra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [ChPL Amvuttra].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Amvuttra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego. Produkt leczniczy Amvuttra powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjenta lub jego opiekuna. Pacjenci lub ich opiekunowie mogą dokonywać wstrzyknięć produktu leczniczego Amvuttra po otrzymaniu od osoby należącej do fachowego personelu medycznego wskazówek dotyczących prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych [ChPL Amvuttra].

Ten produkt jest gotowy do użycia i przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy obejrzeć roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień i nie stosować w razie ich stwierdzenia [ChPL Amvuttra].

W przypadku przechowywania w warunkach chłodniczych, przed podaniem amputkostrzykawkę w opakowaniu pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej na około 30 minut [ChPL Amvuttra].

Wstrzyknięcie podskórne należy podawać w jedno z następujących miejsc: brzuch, uda lub ramiona. W przypadku wstrzykiwania w ramię produkt powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub opiekuna. Produktu leczniczego Amvuttra nie należy wstrzykiwać w tkankę bliznowatą ani w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona,

występuje stan zapalny lub obrzęk. W przypadku wstrzykiwania w brzuch, należy unikać okolicy pępka [ChPL Amvuttra].

3.1.1.2 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Amvuttra].

3.1.1.3 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedobór witaminy A

W wyniku zmniejszenia stężenia białka TTR w surowicy stosowanie produktu leczniczego Amvuttra prowadzi do zmniejszenia stężenia witaminy A (retinolu) w surowicy. Jeżeli stężenie witaminy A w surowicy pacjenta jest poniżej dolnej granicy normy, to przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Amvuttra należy je przywrócić do wartości prawidłowych, a ponadto pacjenta należy przebadać pod kątem wszelkich objawów lub oznak zaburzeń narządu wzroku związanych z niedoborem witaminy A [ChPL Amvuttra].

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Amvuttra powinni w ramach suplementacji przyjmować doustnie około, ale nie więcej niż od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów ze strony narządu wzroku z powodu niedoboru witaminy A. W razie objawów ze strony narządu wzroku wskazujących na niedobór witaminy A, na przykład upośledzonego widzenia w nocy lub ślepoty nocnej, uporczywego zespołu suchego oka, zapalenia oka, zapalenia lub owrzodzenia rogówki, pogrubienia rogówki lub perforacji rogówki, zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego [ChPL Amvuttra].

Podczas pierwszych 60 dni ciąży zbyt duże lub za małe stężenie witaminy A może zwiększać ryzyko wad wrodzonych płodu. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Amvuttra należy u pacjentki wykluczyć ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, należy przed podjęciem takiej próby przerwać leczenie produktem leczniczym Amvuttra oraz suplementację witaminy A i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy, dopóki nie powróci ono do wartości prawidłowych. Stężenie witaminy A w surowicy może pozostawać zmniejszone przez ponad 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Amvuttra [ChPL Amvuttra].

W razie nieplanowanej ciąży leczenie produktem leczniczym Amvuttra należy przerwać. Nie można podać zaleceń w kwestii kontynuacji lub przerwania suplementacji witaminy A podczas pierwszego trymestru nieplanowanej ciąży. W przypadku kontynuacji suplementacji witaminy A, dzienna dawka nie powinna przekraczać 3000 IU na dobę w związku z brakiem danych uzasadniających stosowanie większych dawek. Następnie, ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy A w trzecim trymestrze ciąży, należy wznowić uzupełnianie witaminy A w dawce od 2500 IU do 3000 IU, w drugim i w trzecim trymestrze ciąży, jeżeli stężenie witaminy A nie powróciło jeszcze do wartości prawidłowych [ChPL Amvuttra].

Nie wiadomo, czy suplementacja witaminy A w okresie ciąży będzie wystarczająca, aby zapobiec niedoborowi witaminy A, jeśli kobieta ciężarna będzie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Amvuttra. Jednakże, ze względu na mechanizm działania produktu

Amvuttra, jest mało prawdopodobne, aby zwiększenie suplementacji witaminy A do ponad 3000 IU na dobę w okresie ciąży wyrównało stężenie retinolu w osoczu, a może być szkodliwe dla matki i płodu [ChPL Amvuttra].

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu” [ChPL Amvuttra].

3.1.1.4 Przedawkowanie

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

3.1.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Amvuttra].

3.1.1.6 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Amvuttra został scharakteryzowany na podstawie danych z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych fazy III. Działania niepożądane zgłoszone na podstawie zbiorczych danych z badań HELIOS-A i HELIOS-B. Działania niepożądane przedstawiono w postaci preferowanych terminów MedDRA oraz według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych została określona według następującej kategorii:

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

Tab. 8. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^a	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	Często

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

Źródło: ChPL Amvuttra

Opis wybranych działań niepożądanych

Badania czynnościowe wątroby

W badaniu HELIOS-B u 97 (30%) pacjentów leczonych produktem Amvuttra i 78 (24%) pacjentów leczonych placebo wystąpiło łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) większe niż GGN i mniejsze lub równe 3×GGN. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Amvuttra, u których wystąpiło łagodne zwiększenie aktywności ALT byli bezobjawowi, a u większości nastąpiła normalizacja ALT przy dalszym dawkowaniu [ChPL Amvuttra].

Immunogenność

W badaniach HELIOS-A i HELIOS-B odpowiednio u 4 (3,3%) i u 1 (0,3%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra powstały przeciwciała przeciwlekowe (ADA, ang. *anti-drug antibodies*). W obu badaniach miana ADA były małe i przemijające, bez dowodów świadczących o wpływie na skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa ani profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny wutrisyranu [ChPL Amvuttra].

3.1.1.7 Kompetencje personelu

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu amyloidozy. Leczenie należy rozpocząć możliwie najwcześniej w przebiegu choroby, aby zapobiec progresji niepełnosprawności [ChPL Amvuttra].

3.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu wutrisyranu do obrotu, została wydana w dniu 15.09.2022 r. Lek Amvuttra został uznany przez EMA za lek sierocy (tj. stosowany w chorobach rzadkich) 25.05.2018 r. [EMA wutrisyran].

Wutrisyran został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, U.S. Food and Drug Administration) w dniu 13.06.2022 r. [FDA 2022].

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 13 czerwca 2022 r. Europejska Agencja Leków: 15 września 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W leczeniu amyloidozy transtyretynowej dzikiego typu lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM, ang. <i>transthyretin amyloid cardiomyopathy</i>). W leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią (hATTR-PN, ang. <i>hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy</i>) w I lub II stadium zaawansowania.
Status leku sierocznego	TAK*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i>) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
--	---

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

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; hATTR-PN – dziedziczna amyloidozę transtyretynową z polineuropatią (hATTR-PN, ang. *hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy*); PSUR – okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*)

Źródło: EMA wutrisyran orphan, FDA 2022, ChPL Amvuttra

3.1.3 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 1 października 2025 r., **wutrisyran (Amvuttra®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [MZ 1 października 2025]**.

Wnioskowana technologia jest natomiast refundowana w ramach programu lekowego B.170 „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1) od 1 kwietnia 2025 r. (por. Tab. 10) [MZ 2025].

Tab. 10. Sposób i poziom finansowania wutrisyranu na dzień 20.10.2025 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Amvuttra, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/0,5 ml	1 amp.-strzyk. po 0,5 ml	04150181110077	2025-04-01	281 697,90	306 393,73	306 393,73	bezpłatny

PLN – polski złoty

Źródło: MZ 1 października 2025

3.1.4 Wnioskowane warunki refundacji dla wutrisyranu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Amvuttra®:

- 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Obecnie lek Amvuttra® jest finansowany w ramach programu lekowego B.170 „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)” (por. rozdz. 3.1.3). Niniejszy wniosek zakłada refundację leku Amvuttra® we wskazaniu, w którym lek nie był dotychczas finansowany, w ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”. Projekt programu dla wutrisyranu przedstawiono w rozdz. 1.

W wariantcie bez uwzględnienia mechanizmu RSS cena zbytu netto została ustalona na poziomie 281 697,90 PLN, co przekłada się na cenę hurtową brutto na poziomie 306 393,73 PLN. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	281 697,90 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1323.0, Vutrisiran
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

PLN – polski złoty

3.1.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla wutrisyranu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania wutrisyranu (Amvuttra[®]) ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM (typu dzikiiego albo dziedziczna) w ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85)”. Proponowana treść programu lekowego dla wutrisyranu została przedstawiona w rozdz. 1.

Zgodnie z Ustawą z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011].

W związku z powyższym oraz z uwagi na finansowanie wnioskowanego leku w ramach istniejącej grupy limitowej „1323.0, Vutrisiran” w katalogu B. „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego”, założono, iż po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek pozostanie w dotychczasowej grupie limitowej, przy odpłatności dla pacjenta na poziomie 0 PLN.

Analizowana technologia będzie kwalifikowała się do istniejącej grupy limitowej („1323.0, Vutrisiran”). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko wutrisyran, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Niniejszy wniosek zakłada zachowanie dotychczasowej ceny zbytu netto określonej w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (por. Tab. 10.) [MZ 1 października 2025].

Poniższa tabela przedstawia wnioskowane ceny leku Amvuttra.

Tab. 12. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® – wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
bez RSS				
Amyvuttra, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampstrz.	281 697,90 PLN	283 697,90 PLN	306 393,73 PLN	306 393,73 PLN

Objaśnienia wyliczeń:

$$[2] = [1] + \text{marża hurtowa}^{\text{a}} (6\% * [1]),$$
$$[3] = [2] + \text{VAT } (8\% \text{ z } [2]),$$

[4] – na podstawie ceny podstawy limitu w grupie.

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; CH – cena hurtowa; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka; WLF – wysokość limitu finansowania

^a W przypadku leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach programów lekowych, wysokość marży hurtowej nie może być wyższa niż 2000 zł.

3.1.5.1 Proponowany RSS

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc na przeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia (MZ) oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) [Ustawa Refundacyjna 2011].

[illegible]

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

3.1.6 Rekomendacje refundacyjne

3.1.6.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono jedną rekomendację dla wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią (hATTR-PN, ang. *hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy*) w I lub II stadium zaawansowania (por. Tab. 15). Produkt Amvuttra® we wspomnianym wskazaniu został zakwalifikowany do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Nie odnaleziono rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania wutrisyranu w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM.

Tab. 15. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące wutrisyranu.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
125/2024	Amvuttra (wutrisyran)	Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2024 z 12.11.2024 r. Negatywnie Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran), w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD- 10 E85.1). Uzasadnienie Główne argumenty decyzji: • brak długoterminowych badań dotyczących skuteczności ocenianej interwencji; • brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania; • brak efektywności kosztowej (wielokrotnie przekroczony próg efektywności kosztowej określony w ustawie); • wysokie koszty dla płatnika publicznego.	Rekomendacja nr 123/2024 z 12.11.2024 r. Negatywna

3.1.6.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wutrisyranu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wutrisyranu w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM (typu dzikiego albo dziedziczna). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 14.04.2026 r.):

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Dania, <https://medicinraadet.dk/>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Hiszpania, CIPM (*Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos*), <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/home.htm>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - Agence des médicaments du Canada*), <https://www.cda-amc.ca/>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, <https://www.fhi.no/en/>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <https://www.pharmac.govt.nz/>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) <https://www.sbu.se/>, <https://www.tlv.se/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Odnalezione rekomendacje przedstawiono w Tab. 16.

CDA-AMC rekomenduje refundację wutrisyranu w leczeniu ATTR-CM u dorosłych pacjentów, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów klinicznych i ekonomicznych. Komitet CDEC uznał, że lek wykazuje akceptowalną wartość kliniczną względem placebo, jednak brak jest jednoznacznych dowodów przewagi nad tafamidis. Wskazano na potencjalne korzyści kliniczne (m.in. redukcję zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz poprawę wydolności wysiłkowej), przy jednoczesnym podkreśleniu niepewności wyników porównań pośrednich. Refundacja powinna obejmować pacjentów z ATTR-CM w klasach NYHA I-III z udokumentowaną niewydolnością serca, z wyłączeniem pacjentów po przeszczepach, z mechanicznym wspomaganiem krążenia oraz otrzymujących inne terapie modyfikujące przebieg choroby. Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonych specjalistów, a koszt terapii nie powinien przekraczać kosztu tafamidis.

NICE rekomenduje wutrisyran jako opcję leczenia ATTR-CM u dorosłych pacjentów, zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zastosowanie terapii jest uzależnione od zapewnienia jej dostępności zgodnie z ustaleniami handlowymi. W decyzjach terapeutycznych zaleca się wybór najtańszej z odpowiednich opcji leczenia (w tym wutrisyranu i tafamidisu), po omówieniu z pacjentem korzyści i ryzyka dostępnych terapii, uwzględnieniem

kosztów podania, schematu dawkowania, ceny jednostkowej oraz warunków wynikających z porozumień handlowych.

Zorginstituut Nederland w 2025 r. wydał pozytywną rekomendację dotyczącą włączenia wutrisyranu do refundacji w leczeniu ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów w klasach NYHA I-II. Wutrisyran i tafamidis (61 mg) zostały uznane za terapie o równoważnej wartości terapeutycznej w tej populacji, w związku z czym cena wutrisyranu nie powinna przekraczać ceny referencyjnej tafamidisu. Refundacja ma obejmować wyłącznie pacjentów dorosłych leczonych w ośrodkach eksperckich lub pod ich nadzorem, spełniających kryteria kliniczne obejmujące m.in. potwierdzoną genetycznie amyloidozę z polineuropatią w stadium 1-2 lub ATTR-CM (typ dziki lub dziedziczny) w klasie NYHA I-II.

Francuski HAS odrzucił wniosek o udzielenie wczesnego dostępu do leku, wskazując, iż istniejące randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*) HELIOS-B, nie dało podstaw do potwierdzenia domniemanej istotnej korzyści dla pacjentów w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej. Wniosek dotyczył wczesnego dostępu dla wutrisyranu w leczeniu pacjentów z ATTR-CM przyjmujących wcześniej tafamidis, w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Komisja przejrzystości zwróciła uwagę, że w tym samym wskazaniu dostępne jest inne leczenie: Onpattro (patisyran) w procedurze dostępu humanitarnego (ang. *compassionate use*). Nie ma jednak dostępnych danych klinicznych porównujących bezpośrednio wutrisyran vs patisyran. Bazując na powyższych argumentach, Komisja stwierdziła, że wutrisyran nie zaspokaja częściowo już zaspokojonych potrzeb medycznych.

Niemiecki G-BA w decyzji z 22 stycznia 2026 r. ocenił wutrisyran w leczeniu ATTR-CM u dorosłych pacjentów, przyjmując jako terapię porównawczą tafamidis. W ocenie stwierdzono, że dodatkowa korzyść kliniczna wutrisyranu nie została wykazana, ponieważ nie przedstawiono danych umożliwiających ocenę skuteczności względem terapii porównawczej. W konsekwencji G-BA uznał, że brak jest dowodów na przewagę terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.

W 2025 roku hiszpańska Komisja CIPM wydała negatywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją wutrisyranu stosowanego w leczeniu pacjentów z ATTR-CM. Głównymi powodami odmowy były uwarunkowania ekonomiczne, w szczególności wysoki koszt terapii, konieczność racjonalizacji wydatków publicznych oraz dostępność w systemie ochrony zdrowia alternatywnych technologii medycznych o niższym koszcie leczenia.

Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Amvuttra® we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
CADTH 2025	Leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią.	pozytywna	CDA-AMC zaleca refundację wutrisyranu w ramach publicznych programów lekowych w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej dorosłych pacjentów, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. Kanadyjski Komitet ds. Ekspertów ds. Leków (CDEC) uznał, że wutrisyran wykazuje akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z ATTR-CM. Dane z badania klinicznego wykazały, że wutrisyran zmniejsza skumulowaną częstość zgonów z dowolnej przyczyny oraz nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie obserwacji do 36 miesięcy w porównaniu z placebo. Porównania pośrednie sugerują, że wutrisyran może prowadzić do mniejszej liczby zgonów, mniejszej liczby nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz lepszej wydolności wysiłkowej niż tafamidis. Jednak dostępne dowody pośrednie nie wskazują, aby wutrisyran był skuteczniejszy od tafamidisu. ATTR-CM jest chorobą rzadką prowadzącą do niewydolności serca i przedwczesnej śmierci. Tafamidis jest obecnie jedyną zarejestrowaną terapią w Kanadzie, jednak jego dostępność w ramach refundacji jest ograniczona, a część pacjentów nie odnosi z niej korzyści. Wutrisyran może być przydatny u pacjentów z jednoczesnym zajęciem serca i układu nerwowego lub u osób, które nie tolerują tafamidisu albo u których choroba nie odpowiada na leczenie, oferując dodatkową opcję terapii modyfikującej przebieg choroby. CDEC wydał opinię, że wutrisyran odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę kliniczną, przy akceptowalnym poziomie pewności co do wartości klinicznej. Lek powinien być refundowany wyłącznie u dorosłych pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ATTR-CM (typu dzikiego lub dziedzicznego) z łagodnymi do umiarkowanych objawami niewydolności serca (tj. w klasach I-III wg NYHA)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			oraz z wywiadem niewydolności serca wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Nie powinien natomiast być refundowany u pacjentów po przeszczepie serca lub wątroby, u pacjentów stosujących mechaniczne wspomaganie pracy serca ani u pacjentów otrzymujących już inne leczenie modyfikujące przebieg choroby np. tafamidis. Wutrisyran powinien być refundowany wyłącznie wtedy, gdy jest przepisywane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu ATTR-CM oraz gdy koszt nie przekracza kosztu tafamidisu.
CIPM 2025	Leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią.	negatywna	Komisja wydała negatywną opinię w sprawie objęcia nowego wskazania finansowaniem w ramach świadczeń farmaceutycznych Narodowego Systemu Zdrowia (<i>Sistema Nacional de Salud</i>), biorąc pod uwagę kryteria racjonalizacji wydatków publicznych przeznaczonych na te świadczenia oraz wpływ na budżet Narodowego Systemu Zdrowia, a także dostępność produktów leczniczych lub innych alternatyw terapeutycznych stosowanych w tych samych schorzeniach, charakteryzujących się niższą ceną lub niższym kosztem leczenia.
HAS 2025	Wniosek o udzielenie wczesnego dostępu dla wutrisyranu w leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią, po niepowodzeniu leczenia tafamidsem.	negatywna	Wniosek dotyczył wczesnego dostępu (przedrejestracyjnego) dla produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) we wskazaniu: leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z ATTR-CM leczonych uprzednio tafamidsem, w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Komisja przejrzystości uznała, iż: dostępne jest inne leczenie we wskazaniu będącym przedmiotem oceny, tj. Onpattro (patisiran) w ramach procedury dostępu humanitarnego (<i>compassionate use</i>), we wskazaniu amyloidoz transtyretynowa typu dzikiego lub dziedziczna u dorosłych pa-

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			cjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM), leczonych tafamidisem, w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku, - rozpoczęcie leczenia może zostać odroczone, ponieważ w przypadku tej choroby dostępne jest leczenie alternatywne, - lek nie został uznany za innowacyjny (w odniesieniu do klinicznie istotnych terapii porównawczych), ponieważ wyniki badania RCT III fazy, HELIOS-B, wutrisyran vs placebo, nie są wystarczająco solidne, aby wykazać skuteczność leku Amvuttra (wutrisyran) u pacjentów z ATTR-CM, leczonych uprzednio tafamidisem, w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Dostępne dane kliniczne dla tej populacji pacjentów opierają się wyłącznie na analizach post-hoc badania HELIOS-B, których wyniki mają charakter eksploracyjny i nie potwierdzają przypuszczalnych korzyści dla pacjenta, w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej. Obecnie nie ma dostępnych danych klinicznych porównujących Amvuttrę (wutrisyran) vs Onpattro (patisyran). Ponadto, plan rozwoju badań klinicznych dla wutrisyranu, nie zawiera porównania mogącego wykazać skuteczność w deklarowanym wskazaniu, w świetle obecnej strategii leczenia. Lek Amvuttra (wutrisyran) nie zaspokaja częściowo już zaspokojonych potrzeb medycznych. Kolegium przyjmuje argumenty zawarte w stanowisku Komisji ds. przejrzystości we wszystkich punktach (...). W związku z powyższym wniosek o udzielenie wcześniejszego dostępu może zostać odrzucony.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2026	Leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią.	negatywna*	Wspólny Federalny Komitet (G-BA) zlecił Instytutowi ds. Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (IQWiG) ocenę korzyści ze stosowania wutrisyranu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej z kardiomiopatią u dorosłych pacjentów, przyjmując jako terapię porównawczą tafamidis. W ocenie stwierdzono, że dodatkowa korzyść kliniczna wutrisyranu nie została wykazana, ponieważ nie przedstawiono danych umożliwiających ocenę skuteczności względem terapii porównawczej. W konsekwencji G-BA uznał, że brak jest dowodów na przewagę terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.
Medicinrådet (Dania)	Prace w toku.		
NICE 2025	Leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią.	pozytywna	Wutrisyran może być stosowany, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej z kardiomiopatią u dorosłych pacjentów. Wutrisyran może być stosowany wyłącznie w przypadku, gdy firma zapewnia jego dostępność zgodnie z uzgodnieniami handlowymi (ang. <i>commercial arrangement</i>). Należy stosować najtańszą z odpowiednich opcji terapeutycznych (w tym wutrisyran i tafamidis), po omówieniu z pacjentem korzyści i ryzyka dostępnych terapii. Należy uwzględnić koszty podania, dawkowanie, cenę jednostkową dawki oraz ustalenia wynikające z uzgodnień handlowych. Istnieją wystarczające dowody wskazujące, że wutrisyran zapewnia korzyści kliniczne oraz jest opłacalny kosztowo, w związku z czym może być stosowany w ramach <i>National Health Service</i> w tej populacji pacjentów.
Nye Metoder (Norwegia)	Prace w toku.		
SMC	Prace w toku.		
Zorginstituut Nederland 2025	Leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych	pozytywna	<i>National Health Care Institute</i> zaleca włączenie wutrisyranu do Systemu Refundacji Leków (GVS) dla wskazania: leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
	pacjentów z kardiomiopatią w klasach NYHA I-II.		dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w klasach NYHA I i II. Cena netto wutrisyranu nie może przekraczać ceny netto leku tafamidis (61 mg), ponieważ oba uznano produkty za posiadające równoważną wartość terapeutyczną w klasach NYHA I i II. Wutrisyran ma być dostępny wyłącznie dla osób powyżej 18. roku życia, które są leczone w centrum eksperckim (lub pod jego nadzorem) i spełniają jeden z dwóch warunków: • mają genetycznie potwierdzoną amyloidozę z polineuropatią w stadium 1 lub 2, • mają kardiomiopatię w przebiegu ATTR (typ dziki lub dziedziczny) w klasie NYHA I-II.

*nie udowodniono korzyści klinicznej

CDEC – *The Canadian Drug Expert Committee*; G-BA – *Der Gemeinsame Bundesausschuss*; IQWiG – *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NYHA – klasyfikacja Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*)

3.1.7 Refundowane technologie medyczne

W ramach programu lekowego B.162. „Leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej” jedynym refundowanym lekiem jest **tafamidis**, sposób i poziom refundacji tej substancji przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w leczeniu ATTR-CM.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tafamidisum	Vyndaqel, kaps. miękkie, 61 mg	30 szt.	05415062359426	2024-07-01	2 lata	1302.0, Tafamidis	32 511,24	34 461,91	34 461,91	B.162.	bezpłatny	0

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transthyretynowej (ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*);

Źródło: MZ 1 października 2025

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023].

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

4.1.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – wutrisyran (Amvuttra®) w leczeniu pacjentów ATTR-CM typu dzikiego albo dziedzicznego i z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III – brano pod uwagę praktykę kliniczną, status refundacyjny technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu, a także metodologię badań klinicznych.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych możliwe są trzy możliwości leczenia przyczynowego pacjentów z ATTR-CM związane z mechanizmem choroby:

- stabilizacja cząsteczki TTR w krążeniu (acoramidis, diflusinal, tafamidis)
- hamowanie produkcji TTR w wątrobie (eplontersen, inotersen, patisiran, **wutrisyran**)
- degradacja włókien amyloidu w sercu (doksycylina, immunoterapia) [WHF 2023].

Wśród zarejestrowanych obecnie substancji w leczeniu ATTR-CM znajdują się – acoramidis, tafamidis, inotersen oraz wutrisyran (por. Tab. 18.).

Tab. 18. Zestawienie substancji czynnych stosowanych w leczeniu ATTR-CM.

Substancja czynna	Mechanizm działania	Droga podania	Zarejestrowane wskazanie w ATTR	Refundacja w ATTR-CM
acoramidis	stabilizacja TTR	Podanie doustne	• ATTR-CM	NIE
diflusinal	stabilizacja TTR	Podanie doustne	• Brak	NIE
tafamidis	stabilizacja TTR	Podanie doustne	• ATTR-PN (stopnia 1.) • ATTR-CM	TAK
eplontersen	hamowanie produkcji TTR	Podania podskórne	• hATTR-PN (stopnia 1. lub 2.)	NIE
inotersen	hamowanie produkcji TTR	Podania podskórne	• hATTR-PN (stopnia 1. lub 2.) • ATTR-CM	NIE

Substancja czynna	Mechanizm działania	Droga podania	Zarejestrowane wskazanie w ATTR	Refundacja w ATTR-CM
patisiran	hamowanie produkcji TTR	Podanie dożylne	hATTR-PN (stopnia 1. lub 2.)	NIE
wutrisyran	hamowanie produkcji TTR	Podania podskórne	- hATTR-PN (stopnia 1. lub 2.) - ATTR-CM	NIE
doksycylina	degradacja włókien amyloidu w sercu		Brak[#]	NIE

^aW dniu 25 kwietnia 2025 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię, zalecając przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego, przeznaczonego do leczenia dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stopniu 1 lub 2. [EMA diflusal]

^bW dniu 2 kwietnia 2012 roku Komisja Europejska przyznała status leku sierocznego (EU/3/12/955) w leczeniu rodzinnej polineuropatii amyloidowej. Status desygnacji został wycofany w czerwcu 2025 r.

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*); ATTR-PN – amyloidozę transtyretynową przebiegającą z polineuropatią (ang. *transthyretin amyloid polyneuropathy*); hATTR-PN – dziedziczna amyloidozę transtyretynową z polineuropatią (ang. *hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy*) TTR – transtyretyna;

Spośród wymienionych substancji, obecnie **jedynym refundowanym** lekiem dla pacjentów z ATTR-CM w Polsce jest tafamidis. W wytycznych PTK 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, CCS 2020 oraz ESC 2023 jest zalecany jako pierwsza linia leczenia przyczynowego. Zgodnie z zapisami w Programie Lekowym B.162. „Leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85)”, tafamidis może być stosowany u dorosłych pacjentów z ATTRwt lub ATTRv, z klasą czynnościową NYHA I-II oraz grubością przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm [MZ 2024]. W związku z powyższym, tafamidis został wybrany jako komparator dla wnioskowanej interwencji w przypadku pacjentów w klasach NYHA I-II.

W chwili obecnej nie ma w Polsce innych refundowanych leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu przyczynowym ATTR-CM. Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia tafamidisem nie mają żadnej innej opcji leczenia przyczynowego i poddawani są leczeniu objawowemu. Biorąc pod uwagę Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2023 r. [Rozporządzenie MZ 2023], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, oceny dokonano również w porównaniu do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*), która w badaniu klinicznym HELIOS-B dla wutrisyranu była reprezentowana przez placebo.

W związku z przedstawionymi wyżej argumentami jako komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano:

- tafamidis w przypadku pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II,
- placebo (rozumiane jako stosowanie standardowej terapii podtrzymującej, zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej) w przypadku pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III.

4.1.2 Charakterystyka wybranych komparatorów

W Tab. 19. przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tafamidisu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie ChPL Vyndaqel.

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – tafamidis.

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod GTIN	Vyndaqel 61 mg kapsułki miękkie, opakowanie 30 x 1 kapsulek miękkich, kod GTIN 05415062359426
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na układ nerwowy, kod ATC N07XX08
Substancja czynna	tafamidis
Zarejestrowane wskazania	• W leczeniu dziedzicznej lub typu dzikiego amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM). • W leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych
Dawkowanie	61 mg (tafamidisu) raz na dobę. Produkt Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tafamidis jest selektywnym stabilizatorem TTR. Tafamidis wiąże się z TTR w miejscach wiązania tyroksyny, stabilizując jej tetramer i spowalniając dysocjację do monomerów, będącą etapem limitującym szybkość procesu amyloidogenezy.

ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. *transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*) ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; TTR – transtyretyna.

Źródło: ChPL Vyndaqel

4.1.2.1 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka to jedna kapsułka tafamidisu 61 mg podawana doustnie raz na dobę. Produkt Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg [ChPL Vyndaqel].

Leczenie produktem Vyndaqel należy rozpoczynać jak najwcześniej w przebiegu choroby, gdy korzyści kliniczne podczas progresji choroby mogą być bardziej widoczne. Jeżeli natomiast uszkodzenie serca spowodowane odkładaniem się amyloidu jest bardziej zaawansowane, na przykład kwalifikuje się do klasy III według skali NYHA, decyzję o rozpoczęciu lub kontynuowaniu leczenia powinien podjąć lekarz, posiadający wiedzę i doświadczenie w leczeniu amyloidozy lub kardiomiopatii, według własnego uznania. Dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca zakwalifikowaną do klasy IV według skali NYHA są ograniczone [ChPL Vyndaqel].

Jeśli po podaniu produktu leczniczego wystąpią wymioty, w których stwierdzono obecność nienaruszonej kapsułki produktu Vyndaqel, należy zastosować, o ile to możliwe, dodatkową dawkę produktu. Jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki, nie ma konieczności stosowania dodatkowej dawki. Kolejną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć następnego dnia o wyznaczonej porze [ChPL Vyndaqel].

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) [ChPL Vyndaqel].

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy

lub równy 30 ml/min). Nie badano stosowania tafamidisu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów. Stosowanie tafamidisu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe [ChPL Vyndaqel].

4.1.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Vyndaqel].

4.1.2.3 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym podczas stosowania tafamidisu powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji i kontynuować ich stosowanie przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia tafamidisem [ChPL Vyndaqel].

Tafamidis należy dodać do standardowego leczenia pacjentów z ATTR. Lekarze powinni monitorować pacjentów i stale prowadzić ocenę, czy potrzebne jest zastosowanie innej terapii, w tym przeszczepienia narządu, w ramach standardowego leczenia. Z powodu braku dostępnych danych dotyczących stosowania tafamidisu u pacjentów po przeszczepieniu narządu, stosowanie tafamidisu należy przerwać w tej grupie pacjentów [ChPL Vyndaqel].

Mogą wystąpić podwyższone wartości prób wątrobowych oraz zmniejszenie poziomu tyroksyny. Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 44 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w produktach żywnościowych. Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych podawanych doustnie może wpływać na biodostępność innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych do podawania doustnego [ChPL Vyndaqel].

4.1.2.4 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest niewielkie. Podczas badań klinicznych dwóch pacjentów, u których rozpoznano ATTR-CM przypadkowo połknęło pojedynczą dawkę 160 mg megluminianu tafamidisu i nie zaobserwowano u nich żadnych powiązanych działań niepożądanych. Największa dawka megluminianu tafamidisu podawana zdrowym ochotnikom w badaniu klinicznym wynosiła 480 mg w pojedynczej dawce. Przy tej dawce zgłoszono jedno działanie niepożądane związane z leczeniem: jęczmień o przebiegu łagodnym. W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od potrzeb pacjenta [ChPL Vyndaqel].

4.1.2.5 Monitorowanie stosowania technologii

Produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane [ChPL Vyndaqel].

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego

powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Vyndaqel].

4.1.2.6 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają ekspozycję 176 pacjentów z ATTR-CM na megluminian tafamidisu w dawce 80 mg (4 x 20 mg) podawanej codziennie w 30-miesięcznym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów ze zdiagnozowaną ATTR-CM [ChPL Vyndaqel].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg była ogólnie podobna i porównywalna z częstością występowania w grupie otrzymującej placebo [ChPL Vyndaqel].

Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone częściej u pacjentów leczonych megluminianem tafamidisu w dawce 80 mg w porównaniu do placebo: wzdęcia 8 pacjentów (4,5%) w porównaniu do 3 pacjentów (1,7%) oraz podwyższone wartości prób wątrobowych 6 pacjentów (3,4%) w porównaniu do 2 pacjentów (1,1%). Nie stwierdzono związku przyczynowo - skutkowego [ChPL Vyndaqel].

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tafamidisu w dawce 61 mg pochodzą z długoterminowego, otwartego badania kontynuacyjnego [ChPL Vyndaqel].

Poniżej wymieniono działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania według standardowej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą ze zbiorczej bazy danych klinicznych uzyskanych od osób z ATTR-CM uczestniczących w badaniach klinicznych [ChPL Vyndaqel].

Tab. 20. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Vyndaqel.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd	Często

Źródło: ChPL Vyndaqel

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

Na podstawie włączonych do analizy badań RCT oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- skuteczność:
 - złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zmiana wyniku 6MWT w ciągu 30-miesięcznej obserwacji,
 - zmiana klasy NYHA,
 - zmiana jakości życia oceniana za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS);
- 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.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

7 Przegląd międzynarodowych procesów decyzyjnych w chorobach rzadkich

Leki stosowane w chorobach rzadkich mogą być odpowiedzią na istotne, niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów z poważnymi, wyniszczającymi i zagrażającymi życiu chorobami, przy czym wysokie koszty tych leków mogą stanowić wyzwanie dla publicznych systemów opieki zdrowotnej [CADTH 2021].

Standardowe metody oceny technologii medycznych w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich wiążą się z wieloma wyzwaniami, szczególnie niepewnością dotyczącą dowodów klinicznych i ekonomicznych, wynikającą z niewielkiej liczby pacjentów, słabo poznanego naturalnego przebiegu choroby, ograniczonych danych epidemiologicznych, braku badań porównawczych, zróżnicowania fenotypów oraz ograniczonej dokładności diagnostycznej. Kolejnym dużym wyzwaniem jest stosowanie powszechnie przyjętych progów opłacalności ze względu na bardzo wysokie koszty tych leków [CADTH 2021].

W odpowiedzi na te wyzwania, niektóre agencje oceny technologii medycznych i płatnicy publiczni przyjęli odrębne lub zmodyfikowane procedury i programy służące ocenie oraz wydawaniu rekomendacji refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. Mimo braku spójności między poszczególnymi agencjami w zakresie definicji leków na choroby rzadkie oraz elementów w procesie, wymagających modyfikacji, wspólne cechy obejmują większą akceptację niepewności związanej z dowodami klinicznymi i ekonomicznymi oraz wyższy próg akceptowalnych kosztów terapii (ang. *willingness-to-pay*) [CADTH 2021].

Agencje SMC, NICE, PHARMAC i *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) przyjęły kryteria, które wyraźnie wyodrębniają leki wskazane w leczeniu chorób ultrarzadkich jako wymagające szczególnego traktowania. Podobne podejście zastosowano w australijskim programie LSDP [CADTH 2021].

Większość agencji oceny technologii medycznych podkreśla, że leki na ultraradkie choroby są szczególnie trudne do oceny i wymagają specjalnego podejścia. Obejmuje to między innymi tworzenie odrębnych procesów oceny. Agencja NICE stosuje oddzielny proces do oceny leków w chorobach ultraradkich, zwany procesem technologii wysoko wyspecjalizowanych (HST, ang. *highly specialised technologies*) [NICE HST]. Podobnie agencja SMC wprowadziła osobny proces regulacyjny dla leków ultrasierocych (ang. *ultra-orphan pathway*) [SMC UOM]. SMC posiada również osobną ścieżkę dla leków sierocych, które nie kwalifikują się do oceny w ramach ścieżki ultrasierocej i zostały oznaczone jako leki sieroce przez EMA [CADTH 2021].

Agencje CADTH, *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS), PBAC, PHARMAC, HAS i ICER oceniają leki stosowane w chorobach rzadkich za pomocą zmodyfikowanych wersji swoich standardowych procesów HTA i wprowadziły specjalne rozwiązania w ramach swoich procesów administracyjnych oraz rekomendacyjnych [CADTH 2021].

IQWiG posiada oddzielny proces przeglądu dla leków oznaczonych przez EMA jako leki sieroce. Dodatkowa korzyść medyczna uznawana jest za potwierdzoną na podstawie samego dopuszczenia do obrotu, dlatego w momencie wejścia na rynek przeprowadzana jest jedynie

ograniczona ocena korzyści, bez wyznaczania odpowiedniej terapii porównawczej, pod warunkiem, że koszt technologii nie przekracza 30 mln euro w okresie 12 miesięcy. Jeśli roczny koszt przekracza tę kwotę, stosowany jest standardowy proces oceny technologii. Możliwość przeprowadzenia pełnej oceny klinicznej dla leków sierocych nie jest wykluczona, istnieją dwie sytuacje, w których do takiej oceny może dojść: w wyniku braku porozumienia co do wysokości kwoty refundacji lub w przypadku zainicjowania tej procedury przez podmiot odpowiedzialny, po stwierdzeniu, że brak jest udowodnionej dodatkowej korzyści terapeutycznej [IQWiG 2025].

Agencje HTA i organy regulacyjne różnią się między sobą definicją leków stosowanych w chorobach rzadkich, które mają być oceniane w ramach oddzielnej procedury. Wspólne elementy tych definicji obejmują: małą liczbę pacjentów, ciężki przebieg choroby oraz brak alternatywnych metod leczenia. Oceniany lek musi być przeznaczony do leczenia poważnej choroby, dla której istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, przy czym niemal wszystkie leki na choroby rzadkie można uznać za kosztowne terapie [CADTH 2021].

W przypadku wysokości progu opłacalności stosowanego dla leków ultrasierocych, ICER wskazał, że możliwość przeprowadzenia badań klinicznych z odpowiednimi miernikami efektów, długością trwania badania i okresem obserwacji, zazwyczaj jest możliwe do momentu, gdy docelowa populacja pacjentów nie spadnie poniżej rozpowszechnienia na poziomie około 3 na 100 000 [CADTH 2021].

Proces oceny leków na choroby rzadkie cechuje również większa otwartość różnych agencji na uwzględnianie dowodów pochodzących z nierandomizowanych badań klinicznych. Podobnie w analizach ekonomicznych zauważalna jest większa akceptacja niepewności, wynikającej z trudności w pozyskaniu solidnych danych oraz ograniczonej wiedzy na temat naturalnego przebiegu choroby [CADTH 2021].

Ponadto NICE, SMC i PBAC stosują procedury umożliwiające akceptację wyższego kosztu za jeden rok życia skorygowany o jakość (QALY) w przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich, w porównaniu z innymi terapiami. Mechanizm ten opiera się zarówno na jawnie podwyższonych progach opłacalności, jak i poprzez pozytywne rozpatrzenie decyzji refundacyjnej, mimo wysokiego kosztu za QALY kosztu [CADTH 2021].

8 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wutrisyranu w leczeniu ATTR-CM.

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

Tab. 21. 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 Lekczniczego – 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące w formie monoterapii
Komparator (C)	• tafamidis w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Lekczniczego (ChPL) w przypadku pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II, oraz • 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.
Typy 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 Lekczniczego; KCCQ-OS – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score*, NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*); PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

9 Aneks 1. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka

W Tab. 22. Przedstawiono klasyfikację amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka.

Tab. 22. Włókienkowe białka amyloidowe i ich prekursorzy.

Białko włókienkowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
AL	Immunoglobulinowy łańcuch lekki	S, L	N, D	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
AH	Immunoglobulinowy łańcuch ciężki	S, L	N	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
AA	(Apo)surowiczy amyloid A	S	N, D	Wszystkie narządy, głównie bez CUN
ATTR	Transtyretyna, typ dziki	S	N	Głównie serce u mężczyzn, więzadła, ścięgna, płuca
	Transtyretyna, warianty	S	D	Obwodowy układ nerwowy, AUN, serce, oczy, nerki, opony mózgowo-rdzeniowe
Ab2M	Beta2-mikroglobulina, typ dziki	S	N	Układ mięśniowo-szkieletowy
	Beta2-mikroglobulina, warianty	S	D	AUN, język, serce
AApoAI	Apolipoproteina AI, warianty	S	D	Serce, wątroba, nerki, obwodowy układ nerwowy, jądra, krtań (warianty C-końcowe), skóra (warianty C-końcowe)
AApoAII	Apolipoproteina AII, warianty	S	D	Nerki
AApoAIV	Apolipoproteina AIV, typ dziki	S	N	Rdzeń nerki i/lub postać uogólniona
AApoCII	Apolipoproteina CII, warianty	S	D	Nerki
AApoCIII	Apolipoproteina CIII, warianty	S	D	Nerki
AGel	Gelsolina, warianty	S	D	Nerki Obwodowy układ nerwowy, rogówka
ALys	Lizozym, warianty	S	D	Nerki
ALECT2	Czynnik chemotaktyczny leukocytów 2 (<i>leukocyte chemotactic factor 2</i>)	S	N	Głównie nerki
AFib	Fibrinogen α , warianty	S	D	Głównie nerki
ACys	Cystatyna C, warianty	S	D	Obwodowy układ nerwowy, skóra
ABri	ABriPP, warianty	S	D	CUN
ADan*	ADanPP, warianty	L	D	CUN

Białko włóknikowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
Aβ	Białko prekursorowe Aβ, typ dziki	L	N	CUN
	Białko prekursorowe Aβ, warianty	L	D	CUN
AαSyn	α-synukleina	L	N	CUN
ATau	Tau	L	N	CUN
APrP	Białko prionowe, typ dziki	L	N	Choroba Creutzfeldta-Jakoba, śmiertelna rodzinna bezsenność
	Białko prionowe, warianty	L	D	Choroba Creutzfeldta-Jakoba, śmiertelna rodzinna bezsenność, choroba Gerstmannia, Strausslera i Scheinkera (<i>GSS syndrome</i>)
	Białko prionowe wariant	S	D	Obwodowy układ nerwowy
ATMEM106B	Białko transbłonowe 106B	L	N	Otępienie czołowo-skroniowe
ACal	(Pro)kalcytonina	L	N	Nowotwory z komórek C tarczycy
		S	N	Nerki
AIAPP	Amyloidowy polipeptyd wyspowy (<i>islet amyloid polypeptide</i>)**	L	N	Wyspy Langerhansa, <i>insulinoma</i>
AANP	Przedsionkowy peptyd natriuretyczny	L	N	Przedsionki serca
APro	Prolaktyna	L	N	Guz prolaktynowy, starzejąca się przysadka
ASom	(Pro)somatostatyna	L	N	Guz somatostatynowy
AGluc	Glukagon	L	N	Glukagonoma
APTH	Parathormon	L	N	Guzy przytarczyc, Starzejące się przytarczycy
AIns	Insulina	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
AEnf	Enfowiryt	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
AGLP1	Analog glukagonopodobnego peptydu-1	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
AIL1RAP	Białko antagonisty receptora interleukiny-1	L	N	Jatrogenne, miejsce wkłucia
ASPC***	Białko surfaktantu płucnego	L	N	Płuca
ACor	Korneodesmozyna	L	N	Nabłonek rogowaciejący, mieszki włosowe
AMed	Laktadheryna (MFG-E8)	L	N	Starzejąca się aorta, błona środkowa aorty
AKer	Keratoepitelina	L	N, D	Rogówka
ALac	Latkoferryina	L	N	Rogówka

Białko włóknikowe	Białko prekursorowe	Uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) lub dziedziczna (D)	Charakterystyka
AOAAP	Odontogenetyczne białko związane z ameloblastami (<i>odontogenic ameloblast-associated protein</i>)	L	N	Guz zębopochodny
ASem1	Semenogelina 1	L	N	Pęcherzyk nasienny
ACatK****	Katepsyna K	L	N	Związane z guzem nowotworowym
AEFEMP1****	białko macierzy zewnątrzkomórkowej zawierające EGF, podobne do fibuliny 1(EFEMP1)	L	N	Żyły związane ze starzeniem

*ADan jest produktem tego samego genu, co ABri

**nazywany również amyliną

***niepotwierdzony w analizie sekwencji aminokwasów

****pełna sekwencja aminokwasów do ustalenia

AUN – autonomiczny układ nerwowy; CUN – centralny układ nerwowy; L – *local*; S – *systemic*;

Źródło: Buxbaum 2022, Puła 2018

10 Aneks 2. Rejestr THAOS

Tab. 23. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy.

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

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

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

Mutacje kardiologiczne obejmują Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala i Ile68Leu.

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

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

SD - odchylenie standardowe

Źródło: Dispensieri 2022

Tab. 24. Rozkład fenotypów względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy.

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

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

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

Mutacje kardiologiczne obejmują Val122Ile. Leu111Met. Thr60Ala i Ile68Leu.

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

Źródło: Dispensieri 2022

11 Aneks 3. Klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych naukowych w wytycznych

Poniżej przedstawiono klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych naukowych stosowanych w wytycznych.

Tab. 25. Klasy zaleceń.

Klasa zaleceń	Definicja
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne.
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu.
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie.
Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

Tab. 26. Poziom wiarygodności danych naukowych.

Poziom	Definicja
Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz.
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.

Poniżej przedstawiono poziom wiarygodności danych naukowych stosowanych w wytycznych AHA/ACC/HFSA.

Tab. 27. Poziom wiarygodności danych naukowych w wytycznych AHA/ACC/HFSA.

Poziom	Definicja
Poziom A	- Dane wysokiej jakości pochodzące z więcej niż 1 badania RCT. - Metaanalizy wysokiej jakości badań RCT. - Jedno lub więcej badań RCT potwierdzone przez wysokiej jakości badania rejestrowe.
Poziom B-R	- Dowody umiarkowanej jakości pochodzące z 1 lub więcej badań RCT. - Metaanalizy badań RCT o umiarkowanej jakości. - Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.

Poziom	Definicja
Poziom B-NR	- Dowody umiarkowanej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, obserwacyjnych lub rejestrowych. - Metaanalizy badań nierandomizowanych.
Poziom C-LD	- Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami metodologicznymi. - Metaanalizy takich badań. - Badania fizjologiczne lub mechanistyczne na ludziach.

RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

W Tab. 28. przedstawiono siłę rekomendacji i poziom dowodów naukowych przy użyciu podejścia *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).

Tab. 28. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych przy użyciu GRADE.

Siła dowodów	
Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego.
Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego.
Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić.
Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań.
Stopnie rekomendacji	
Silne	Autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi), dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.
Stabe (warunkowe, opcjonalne)	Choć dane przemawiają z a (przeciw) stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.

GRADE – *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*

Źródło: Guyatt 2011

12 Aneks 4. Program lekowy

LECZENIE PACJENTÓW Z KARDIOMIOPATIA (ICD-10: E85, I42.1)

[illegible]

[illegible]

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

Spis rysunków

Rys. 1. Klasyfikacja amyloidozy serca.	14
Rys. 2. Algorytm diagnostyki amyloidozy serca.....	17
Rys. 3. Liczba pacjentów włączonych do Programu Lekowego „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85, I42.1)” w okresie 30.10.2024 - 09.10.2025 r.	26
Rys. 4. Zalecenia dotyczące leczenia swoistego w ATTR-CM.	32

Spis tabel

Tab. 1. Objawy kardiologiczne i objawy pozasercowe w amyloidozie serca.	18
Tab. 2. Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA.	19
Tab. 3. Związek między testem 6MWT a ryzykiem hospitalizacji i zgonu.	21
Tab. 4. Skale oceny rokowniczej w ATTR-CM.	22
Tab. 5. Epidemiologia amyloidozy serca.....	25
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	32
Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	40
Tab. 8. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra.	43
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	44
Tab. 10. Sposób i poziom finansowania wutrisyranu na dzień 20.10.2025 r.	45
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	46
Tab. 12. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® – wariant bez RSS.	47
Tab. 13. Wnioskowana cena leku Amvuttra® z RSS.	47
Tab. 14. Wyliczenie ceny efektywnej leku Amvuttra® w wariantcie z RSS.....	47
Tab. 15. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące wutrisyranu.	48
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Amvuttra® we wnioskowanym wskazaniu.	51
Tab. 17. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w leczeniu ATTR-CM.	57
Tab. 18. Zestawienie substancji czynnych stosowanych w leczeniu ATTR-CM.....	58
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – tafamidis.	60
Tab. 20. Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Vyndaqel.	62
Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	67
Tab. 22. Włóknkowe białka amyloidowe i ich prekursorzy.	68
Tab. 23. Dane demograficzne względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy.	71
Tab. 24. Rozkład fenotypów względem genotypu – pacjenci wykazujący objawy.	72
Tab. 25. Klasy zaleceń.	74
Tab. 26. Poziom wiarygodności danych naukowych.....	74
Tab. 27. Poziom wiarygodności danych naukowych w wytycznych AHA/ACC/HFSA.	74
Tab. 28. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych przy użyciu GRADE.	75

Bibliografia

- ACC 2025** Kittleson, M. M., Ambardekar, A. V., Cheng, R. K., Griffin, J. M., Maurer, M. S., Nativi-Nicolau, J., & Ruberg, F. L. (2026). Transthyretin cardiac amyloidosis evaluation and management: 2025 ACC concise clinical guidance. *Journal of the American College of Cardiology*, 87(5), 549-565.
- AHA/ACC/HFSA 2022** Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), e263-e421. (2022).
- AKL Amvuttra 2025** Kamińska E, Kowalczyk K, Jakubczyk M, Niewada M. Amvuttra (wutrisiran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtretynowej. Analiza kliniczna. 2025
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
- ARC 2025** Amyloidosis Research Consortium, <https://arci.org/about-amyloidosis/hereditary-attr-amyloidosis/>, data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
- ATTR online** <https://amyloidoza.edu.pl/aktualnosci/dla-chorych/rozwoj-terapii-w-dziedzicznej-amyloidozie-transtretynowej-od-transplantacji-po-terapii-mrna/>, data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
- Bohannon 2016** 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 Apr;23(2):377-381. doi: 10.1111/jep.12629. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27592691.
- Buxbaum 2022** Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2022 Dec;29(4):213-219.
- CADTH 2021** Reimbursement Review Team. Drugs for rare diseases: a review of national and international health technology assessment agencies and public payers' decision-making processes. *Canadian Journal of Health Technologies*, 1(5). (2021).
- CADTH 2025** Reimbursement Recommendation Vutrisiran (Amvuttra), <https://www.cda-amc.ca/vutrisiran-0>, data ostatniego dostępu: 14.04.2026 r.
- CCS 2020** Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, Zieroth S. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(3), 322-334. (2020)
- ChPL Amvuttra** Europejska Agencja Leków. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amvuttra>. Data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
- ChPL Vyndaqel** Europejska Agencja Leków. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel>, Data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
- CIPM 2025** Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_263.pdf, data ostatniego dostępu: 13.04.2026 r.
- Czyżewska 2020** Czyżewska E. Amyloidozy - patogeneza, klasyfikacja, diagnostyka. *Diagn Lab.* 2020; 56(4): 163-174;

Damy 2022	Damy T, Adams D, Bridoux F, Grateau G, Planté-Bordeneuve V, Ghiron Y, Georgin-Lavialle S. Amyloidosis from the patient perspective: the French daily impact of amyloidosis study. <i>Amyloid</i> , 29(3), 165-174. (2022).
Dispenzieri 2022	Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, Rapezzi C, Planté-Bordeneuve V, Gonzalez-Moreno J, Maurer MS, Grogan M, Chapman D, Amass L; THAOS investigators. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2022 Jun 18;17(1):236.
EMA acoramidis	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyontra , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
EMA diflusal	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/attrogy , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
EMA inotersen	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tegsedi?utm , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
EMA patisiran	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro#overview , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
EMA wutrisyran	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amvuttra#overview , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
EMA wutrisyran orphan	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2026?utm , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
ESC 2021	McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Kathrine Skibellund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. <i>European heart journal</i> , 42(36), 3599-3726. (2021).
ESC 2022	Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Volterrani M. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). <i>European heart journal</i> , 43(40), 3997-4126. (2022).
ESC 2023	Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Kaski JP. Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w kardiomiopatiach. <i>Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)</i> , 81(IV), 1-119. (2023).
ESC 2024	Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, Kotecha D. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). <i>European heart journal</i> , ehae176. (2024).
FDA 2022	U.S. Food and Drug Administration, https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2022 , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
Fontana 2025	Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, Maurer MS. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. <i>New England Journal of Medicine</i> , 392(1), 33-44. (2025).

Grzybowski 2022	Grzybowski J, Gierczyński J, Nowak A, Chmielowiec B, Grzesiak I, Maćkowiak S, Pawłowski Z, Podolec P, Wołczyński A. Raport pt. Amyloidoza transthyretynowa serca z perspektywy pacjenta. Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej. Warszawa. 10.13140/RG.2.2.24826.16322. (2022).
Grzybowski 2023	Grzybowski J, Podolec P, Holcman K et al. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. <i>Kardiol Pol.</i> 2023, 81(11): 1167-1185, doi: 10.33963/v.kp.97817
Guyatt 2011	Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. <i>Journal of clinical epidemiology</i> , 64(4), 380-382. (2011).
Holcman 2019	Holcman K, et al. Amyloidoza serca—właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie" <i>Folia Cardiologica</i> 14.6 (2019): 625-633.
Holcman 2024	Holcman K, Ząbek A, Boczar K, Podolec P, Kostkiewicz M. Management of arrhythmias and conduction disorders in amyloid cardiomyopathy. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 13(11), 3088. (2024).
Ioannou 2024	Ioannou A, Fumagalli C, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, Martinez-Naharro A, Fontana M. Prognostic value of a 6-minute walk test in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 84(1), 43-58. (2024).
IQWiG 2025	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 8.0, vom 25.02.2025,
IQWiG 2026	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1241/ , data ostatniego dostępu: 14.04.2026 r.
ISA 2025	Muchtar E, Grogan M, Aus Dem Siepen F, Waddington-Cruz M, Misumi Y, Carroll AS, Bridoux, F. Supportive care for systemic amyloidosis: International Society of Amyloidosis (ISA) expert panel guidelines. <i>Amyloid</i> , 32(2), 93-116. (2025)
Kittleson 2020	Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen, HJ. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. <i>Circulation</i> , 142(1), e7-e22. (2020).
Lane 2019	Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. <i>Circulation</i> 140(1), 16-26 (2019).
MSKChIPZ 2008	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - X Rewizja, Tom I, wydanie 2008.
MZ 1 października 2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.
MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
MZ 2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
Nativi-Nicolau 2024	Nativi-Nicolau J, Yilmaz A, Dasgupta N, Macey R, Cochrane J, Peatman J, & Zolty, R. Six-minute walk test as clinical end point in cardiomyopathy clinical trials, including ATTR-CM: a systematic literature review. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> , 13(7), e230158. (2024).

NICE HST	Highly specialised technology, https://www.nice.org.uk/what-nice-does/our-guidance/about-highly-specialised-technologies-guidance , data ostatniego dostępu: 08.07.2025 r.
Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Kardiomiopatii	Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Kardiomiopatii – protokoły z posiedzeń. https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/zespoly-koordynacyjny-ds-leczenia-kardiomiopatii-protokoly-z-posiedzen,226.html , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
Przybyłowski 2015	Przybyłowski T, Tomalak W, Siergiejko Z, Jastrzębski D., Maskey-Warzechowska M, Piorunek T, Wojda E, Boros P. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące podstaw zastosowania, sposobu wykonywania oraz interpretacji testu 6-minutowego chodu (6MWT). <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> , 83(4), 283-297. (2015).
Puhan 2011	Puhan , Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, Sciruba F. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. <i>European Respiratory Journal</i> , 37(4), 784-790. (2011).
Puła 2018	Puła B, Dębek S, Jamrozik K. Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz. <i>Hematologia</i> . 2018 9; 167-172.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
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. <i>Cardiopulmonary physical therapy journal</i> , 24(3), 21-29. (2013).
SMC UOM	Ultra-orphan medicines for extremely rare conditions, https://scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/ , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
SPC 2025	Marques, N., Rosa, S. A., Cordeiro, F., Fernandes, R. M., Ferreira, C., Bento, D., Azevedo, O. (2025). Portuguese recommendations for the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy (Part 1 of 2): Screening, diagnosis and treatment. Developed by the Task Force on the management of transthyretin amyloid cardiomyopathy of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the Portuguese Society of Cardiology. <i>Revista Portuguesa de Cardiologia</i> , 44, 7-48.
SRATTR	Stowarzyszenie Rodzin z Amyloidozą TTR, https://amyloidozattr.pl/mapa-osrodkow-referencyjnych-wyolonionych-w-konkursiena-leczenie-amyloidozy-ttr-na-dzien-01-11-2024-r/ , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
Szczeklik 2023	Dostęp online: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.24 . data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
Uchwała Nr 6/2025/IV	Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
Vong 2021	Vong C, Boucher M, Riley S et al. Modeling of survival and frequency of cardiovascular-related hospitalization in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy treated with Tafamidis. <i>Am. J. Cardiovasc. Drugs</i> . 21(5), 535-543 (2021).

Vutrisiran ESC Congress 2024	Detailed Results from the HELIOS-B Phase 3 study of Vutrisiran in Patients with ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy Presented at the ESC Congress 2024 and Published in The New England Journal of Medicine, https://capella.alnylam.com/2024/08/30/vutri-esc-2024?utm , data ostatniego dostępu: 20.10.2025 r.
WHF 2023	Brito D, Albrecht FC, De Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, Pinto FJ. World Heart Federation consensus on transthyretin amyloidosis cardiomyopathy (ATTR-CM). Global Heart, 18(1), 59. (2023).
Zorginstituut Nederland 2025	Zorginstituut Nederland, https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/08/29/gvs-advies-vutrisiran-amvuttra , data ostatniego dostępu: 13.04.2026 r.