



Wniosek o objęcie refundacją leku
Ambuttra (wutrisyran)
we wskazaniu
leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią
w przebiegu amyloidozy transtyretynowej,
w ramach programu lekowego B.162
„Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”
Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.1.2026

Data ukończenia: 26.05.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medison Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer sp. z o.o., Medison Pharma sp. z o.o., Pfizer Polska sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer sp. z o.o., Medison Pharma sp. z o.o., Pfizer Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

6-MWT	test 6-minutowego marszu
ACC	American College of Cardiology
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AF	migotanie przedsionków (atrial fibrillation)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AG10	akoramidis
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATTRwt	amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego
ATTRv	amyloidoza transtyretynowa typu dziedzicznego
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CA	amyloidoza serca (cardiac amyloidosis)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cos- consequence analysis)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency/L'Agence des médicaments du Canada
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIMP	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios
CM	kardiomiopatia (cardiomyopathy)
CrI	przedział wiarygodności (Credible Interval)
CUA	analiza użyteczności kosztów (cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EBM	medycyna oparta na dowodach (evidence-based medicine)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
eGFR	szacunkowa wartość przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
HAS	Haute Autorité de Santé
hATTR-PN	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią
HF	niewydolność serca (heart failure)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
HR	współczynnik hazardu (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost-utility ratio)
INR	ujednolicony wskaźnik krzepnięcia krwi, który określa czas potrzebny na jej skrzepnięcie (International Normalized Ratio)
ITT	populacja zgodna z intencją leczenia
KK	Konsultant Krajowy/a
KCCQ-OS	Kwestionariusz Kardiomiopatii Kansas City (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KW	Konsultant Wojewódzki/a
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSMD	różnica średnich najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
LVAD	mechaniczna pompa wspomagająca pracę lewej komory serca (left ventricular assist device)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
mRNA	informacyjny RNA (messenger RNA)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAC	National Amyloidosis Centre
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
NT-proBNP	N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B
NYHA	New York Heart Association
pg	pikogram
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
OR	iloraz szans (odds ratio)
RNAi	interferujące RNA (kwas rybonukleinowy)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RRR	względna redukcja ryzyka (relative risk reduction)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	skuteczność praktyczna (real-world evidence)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse effects)
s.c.	podanie podskórne
SGLT2	kotransporter sodowo-glukozowy typu 2
siRNA	krótkie interferujące RNA (short interfering RNA)
SPC	Sociedade Portuguesa de Cardiologia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTR	transtyretna
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHF	World Heart Federation
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności: wutrisyran vs placebo (i leczenie standardowe)	28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa: wutrisyran vs placebo (i leczenie standardowe)	31
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa: wutrisyran vs tafamidis	33
4.2.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa: opracowania wtórne	34
5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.1.3. Wyniki analizy podstawowej	37
5.1.4. Wyniki analizy progowej	38
5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości	39
5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej	40
5.2.2. Obliczenia własne Agencji	40
6. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	41
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	41
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	42
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	42
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	44
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	45

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	45
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	47
7.1.	Odpowiedzi na dodatkowe pytania Ministerstwa Zdrowia	47
7.1.1.	Zapis programu dot. stężenia NT-proBNP	47
7.1.2.	Zapis programu dot. monoterapii	48
7.1.3.	Zapis programu dot. przeszczepienia serca lub wątroby	48
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	50
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	54
10.	Źródła	55
11.	Załączniki.....	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.03.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2427.2025.10.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, GTIN 04150181110077
- Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej z niewydolnością serca w klasach czynnościowych I-III NYHA w ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1323.0, Vutrisiran

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:
AInylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca:
Medison Pharma sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran), we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (dzikiego typu lub dziedzicznej) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych I-III NYHA w ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Amvuttra (wutrisyran) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RRS, ang. risk sharing scheme), jakim jest

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa prawidłowe.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml						
z RSS*							

CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania

Lek Amvuttra (wutrisyran) jest obecnie refundowany 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)”.

Problem zdrowotny

Amyloidozę transtyretynową serca (ATTR-CM) to infiltracyjna postać kardiomiopatii wywołana odkładaniem się w mięśniu sercowym nierozpuszczalnych włókien amyloidowych powstających z nieprawidłowo zmienionej transtyretyny (TTR). Dochodzi do sztywności mięśnia sercowego, zaburzeń jego napełniania i w konsekwencji do niewydolności serca, zwykle początkowo z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). Wyróżnia się dwie formy: dzikiego typu (ATTRwt) oraz dziedziczną (ATTRv).

W początkowych klasach NYHA objawy są skąpe lub niespecyficzne, co utrudnia rozpoznanie. Do najczęstszych należą: postępująca duszność wysiłkowa, łatwa męczliwość, kołatania serca, sporadyczne obrzęki obwodowe. Objawy często przypominają HFpEF lub kardiomiopatię przerostową. Charakterystyczne są tzw. red flags, m.in. nietypowa niewydolność serca, przerost lewej komory przy niskim QRS, zespół cieśni nadgarstka lub neuropatia.

ATTR-CM jest chorobą rzadką, w Polsce rozpoznawaną z istotnym opóźnieniem z powodu nieswoistych objawów oraz ograniczonej świadomości diagnostycznej. W populacji polskiej choroba jest niedoszacowana; dotyczy najczęściej mężczyzn po 60.-70. r.ż., ale występuje również postać dziedziczna.

Nieleczona ATTR-CM cechuje się niekorzystnym rokowaniem, a mediana przeżycia w objawowej fazie niewydolności serca wynosi 2-3,5 roku. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia (szczególnie NYHA I–II) pozwala spowolnić progresję choroby, poprawić jakość życia i zmniejszyć ryzyko zgonu. Nowe terapie dodatkowo zwiększają potencjał długoterminowej stabilizacji choroby.

Aktualnie podstawą terapii przyczynowej jest tafamidis (stabilizator tetrameru TTR), który redukuje śmiertelność i hospitalizacje kardiologiczne, szczególnie jeśli leczenie rozpocznie się we wczesnych klasach NYHA. Dostępne są także nowe terapie: akoramidis oraz wutrisyran (RNAi), z potwierdzoną skutecznością w badaniach klinicznych. Leczenie objawowe obejmuje głównie diuretyki pętlowe i optymalizację stylu życia.

Alternatywne technologie medyczne

Za wybrany komparator dla wnioskowanej technologii uznano leczenie tafamidsem (klasa czynnościowa NYHA I-II) oraz aktualne leczenie standardowe, tj. terapię podtrzymującą (BSC) w przypadku pacjentów w klasie NYHA III. Wybór ten jest zgodny z aktualnym statusem refundacyjnym oraz wytycznymi praktyki klinicznej.

W związku z pozytywną warunkową rekomendacją Prezesa Agencji dla leku Beyontra (akoramidis), analitycy Agencji zwrócili się do wnioskodawcy z prośbą o uwzględnienie w analizach zarówno tafamidu, jak i akoramidu z uwagi na ich zbliżony mechanizm działania. Mimo wydania ww. rekomendacji dla akoramidu, wnioskodawca nie uwzględnił go jako komparatora (ze względu na brak refundacji i danych kosztowych), wskazując jednocześnie na brak istotnych różnic skuteczności między akoramidisem, tafamidsem i wutrisyranem. Analitycy Agencji uzupełnili ocenę o możliwie dostępne porównania kliniczne oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 5 opinii eksperckich, tj. prof. Waldemara Banasiaka – Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii, prof. Jarosława Stefana Gorącego – Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie kardiologii, prof. Grzegorza Grześka – KW w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej, ankietowanego profesora nauk medycznych specjalizującego się w zakresie kardiomiopatii oraz prezesa Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi „Serce na Banacha” – Marcina Rucińskiego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Eksperci podkreślają ograniczoną dostępność wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących ATTR-CM w Polsce, wynikającą przede wszystkim z niedoszacowania liczby rozpoznań oraz braku rejestru krajowego. Szacunki liczby pacjentów są zróżnicowane (od kilkuset do ok. 1,5 tys.), jednak zgodnie z nimi istotna część chorych pozostaje niezdiagnozowana lub nieobjęta leczeniem przyczynowym.

Obecnie jedyną refundowaną terapią w programie lekowym B.162 jest tafamidis, co istotnie ogranicza możliwości terapeutyczne, zwłaszcza u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (np. NYHA III) lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania. Wprowadzenie wutrisyranu, jako terapii o odmiennym mechanizmie działania (hamowanie produkcji TTR), jest oceniane jako potencjalnie istotne uzupełnienie dostępnych opcji leczenia, szczególnie dla pacjentów we wcześniejszych stadiach choroby, z szybkim postępem, a także dla chorych dotychczas niekwalifikujących się do leczenia tafamidsem. Eksperci wskazują, że zastosowanie wutrisyranu może przyczynić się do redukcji śmiertelności, liczby hospitalizacji oraz poprawy jakości życia i wydolności fizycznej, choć korzyści mogą być ograniczone u pacjentów w bardzo zaawansowanych stadiach choroby.

Do kluczowych punktów końcowych terapii zaliczono m.in. śmiertelność, częstość hospitalizacji, wydolność fizyczną (6MWT), jakość życia (KCCQ) oraz parametry biochemiczne (np. NT-proBNP), przy czym podkreśla się znaczenie ich klinicznej istotności (MCID, minimalna klinicznie istotna różnica). Jeden z konsultantów – prof. Grzešek oszacował, że MCID to redukcja śmiertelności o >20%, wzrost wyniku 6MTW o np. 50 m, wzrost wyniku właściwej skali jakości życia o ok. 5 punktów, spadek o 20-30% lub zahamowanie wzrostu stężenia markerów, w tym NT-proBNP oraz spadek o minimum jedną klasę w zakresie stopnia niewydolności serca wg NYHA.

Jednocześnie zaznaczono, że terapia przyczynowa powinna być stosowana równolegle z leczeniem objawowym.

Eksperci zwracają uwagę na istotne wyzwania systemowe, w tym wysokie koszty leczenia, ograniczony dostęp do diagnostyki (np. scyntygrafii, rezonansu serca), brak wyspecjalizowanych ośrodków referencyjnych oraz potrzebę poprawy koordynacji opieki i edukacji lekarzy. Wskazywana jest także konieczność rozwoju interdyscyplinarnych zespołów oraz zwiększenia finansowania diagnostyki i leczenia chorób rzadkich.

Z perspektywy pacjentów kluczowe znaczenie mają: poprawa dostępu do terapii, uproszczenie kwalifikacji oraz ograniczenie obciążeń związanych z chorobą i hospitalizacjami. Jednocześnie podkreślono potencjalne trudności związane z wdrożeniem nowej terapii, takie jak konieczność monitorowania leczenia, ryzyko nieoptymalnej kwalifikacji chorych oraz wyzwania organizacyjne.

Ogół opinii wskazuje, że wutrisyran może stanowić wartościowe uzupełnienie terapii ATTR-CM, jednak jego efektywne wdrożenie wymaga równoległych zmian systemowych w zakresie diagnostyki, organizacji opieki i finansowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wutrisyranu (w monoterapii) przedstawiono względem: placebo wraz z leczeniem standardowym (szczególnie w klasie czynnościowej NYHA III; w oparciu o wyniki RCT HELIOS-B) oraz tafamidisu (w oparciu o wyniki nieopublikowanego porównania pośredniego wnioskodawcy oraz opracowanie wtórne m.in. Aimo 2025). Dodatkowo na podstawie dowodów wtórnych przedstawiono wyniki dla wutrisyranu w monoterapii vs akoramidisu, w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej Aimo 2025 oraz wnioskowanie z pozostałych opracowań wtórnych uwzględnionych przez wnioskodawcę.

Wutrisyran vs placebo (leczenie standardowe)

Ocena skuteczności wutrisyranu w monoterapii (25 mg s.c. co 12 tyg.) opiera się głównie na wynikach badania RCT HELIOS-B, w którym wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego (zgon z dowolnej przyczyny lub zdarzenia sercowo-naczyniowe) względem placebo ($HR=0,67$; 95%CI: 0,49; 0,93; $p=0,02$), przy jednoczesnym niższym odsetku zdarzeń w grupie wutrisyranu (39 vs 53% dla 36 mies. okresu obserwacji). Efekt terapeutyczny miał charakter opóźniony i narastał w czasie, co było widoczne w stopniowej separacji krzywych Kaplana-Meiera. W analizie śmiertelności całkowitej wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka zgonu ($HR=0,66$; 95%CI: 0,44; 0,97; $p=0,045$ dla 42 mies. obserwacji), przy czym efekt ujawniał się po kilkunastu miesiącach leczenia i utrzymywał w dłuższym okresie obserwacji. W zakresie wydolności fizycznej stwierdzono istotne spowolnienie pogorszenia dystansu w teście 6-MWT (różnica między grupami ok. 32 m; $p<0,001$), co może mieć znaczenie kliniczne. Podobnie w odniesieniu do jakości życia (KCCQ-OS) odnotowano istotną statystycznie przewagę wutrisyranu (różnica 8,7 pkt; $p<0,001$), wskazującą na spowolnienie pogorszenia stanu zdrowia pacjentów. W analizie zmiany klasy NYHA, większy odsetek pacjentów w grupie wutrisyranu osiągał stabilizację lub poprawę stanu klinicznego (66 vs 56%). Jednocześnie w podgrupach, szczególnie w klasie NYHA III, obserwowane korzyści w grupie leczonej wutrisyranem nie osiągały istotności statystycznej, co wiązało się z małą liczebnością pacjentów.

Wutrisyran vs tafamidis

Porównanie skuteczności wutrisyranu względem tafamidisu opiera się wyłącznie na danych pośrednich (), zestawienie jakościowe wyników RCT HELIOS-B i ATTR-ACT oraz m.in. metaanaliza sieciowa Aimo 2025), przy braku bezpośrednich badań porównawczych. Ze względu na dużą heterogeniczność dostępnych badań wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera.

Wyniki metaanalizy sieciowej Aimo 2025 potwierdzają brak istotnych różnic między terapiami, wskazując, że wutrisyran i tafamidis wykazują porównywalną skuteczność w zakresie redukcji ryzyka zgonu i hospitalizacji sercowo-naczyniowych ($HR=0,95$; 95%CrI: 0,67; 1,31).

Wutrisyran vs akoramidis

Dostępne dane porównawcze dla wutrisyranu i akoramidisu pochodzą wyłącznie z analiz pośrednich (m.in. metaanaliza sieciowa Aimo 2025), przy braku badań bezpośrednich. Obie terapie wykazują skuteczność w porównaniu z placebo, natomiast w porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności między wutrisyranem a akoramidisem w zakresie kluczowego punktu końcowego obejmującego zgon i hospitalizację sercowo-naczyniową ($HR=0,99$; 95%CrI: 0,66; 1,41). Nie ma dowodów na przewagę którejkolwiek z nich w zakresie ww. pierwszorzędnego punktu końcowego.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa wutrisyranu oceniono jako akceptowalny i porównywalny z placebo na tle leczenia standardowego. Trzeba mieć na uwadze, że w przypadku RCT HELIOS-B dane dot. bezpieczeństwa terapii dotyczyły populacji ogólnej, tj. pacjentów stosujących wutrisyran w monoterapii, ale i części pacjentów równocześnie leczonych tafamidisem. Nie wykazano istotnie statystycznie większej częstości zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem względem placebo, a częstość poważnych AEs była zbliżona w obu grupach (62 vs 67%). Jednocześnie odnotowano istotnie statystycznie niższą częstość ciężkich AEs w grupie wutrisyranu ($OR=0,65$; 95%CI: 0,48; 0,89, $p<0,01$), a także niższą częstość konkretnych AEs, takich jak niewydolność serca

czy upadki. Najczęściej obserwowane AEs były typowe dla przebiegu choroby (m.in. niewydolność serca, migotanie przedsionków), co sugeruje, że ich częstość może wynikać z naturalnego przebiegu ATTR-CM niż z samego działania leku.

Brak bezpośrednich danych porównawczych dla wutrisyranu i tafamidisu oraz wutrisyranu i akoramidisu w zakresie profilu bezpieczeństwa. Jednak dostępne wyniki badań wskazują, że terapie te cechują się korzystnym i porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem placebo.

Dodatkowo, zgodnie z ChPL Amvuttra, do częstych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu podania oraz łagodne, przejściowe zmiany w parametrach laboratoryjnych wątroby. Należy jednak podkreślić brak szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa dla populacji monoterapii, co może ograniczać precyzyjną ocenę ryzyka w analizowanej populacji.

Ograniczenia analizy

Synteza wyników analizy klinicznej wiąże się z istotnymi ograniczeniami, w tym przede wszystkim brakiem badań bezpośrednio porównujących wutrisyran z komparatorami (tafamidis, akoramidis) oraz brakiem danych w zakresie skuteczności praktycznej (RWE). Dostępne porównania pośrednie cechują się wysoką niepewnością wynikającą z heterogeniczności badań (różnice w populacjach, klasach NYHA, czasie obserwacji oraz stosowanym leczeniu tła).

Ograniczeniem jest również konstrukcja RCT HELIOS-B, w którym dopuszczono stosowanie terapii standardowej, jak i tafamidisu, co może utrudniać jednoznaczną izolację efektu wutrisyranu (w kontekście analizy danych dot. profilu bezpieczeństwa). Niewielka liczebność pacjentów w skrajnych klasach NYHA (III) oraz opóźniony efekt terapeutyczny mogą utrudniać interpretację wyników, szczególnie w krótszym horyzoncie czasowym.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca w przedstawionych analizach wykorzystał technikę analizy użyteczności kosztów (CUA), porównując stosowanie wutrisyranu i tafamidisu w klasach czynnościowych NYHA I-II oraz wutrisyranu i standardowe/najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) w klasie czynnościowej NYHA III.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wutrisyranu w porównaniu z tafamidisem (NYHA I-II) i BSC (NYHA III), jest

Wartość ICUR w wariancie bez zastosowanego RSS w populacji uwzględniającej chorych w klasach czynnościowych NYHA I-II (tafamidis) wyniosły 10,2 mln zł/QALY oraz 3,97 mln zł/QALY w klasie czynnościowej NYHA III (BSC), zarówno w perspektywie NFZ i wspólnej. W wariancie z RSS w populacji uwzględniającej chorych w klasach czynnościowych NYHA I-II (tafamidis) ICUR wyniósł w perspektywie NFZ i wspólnej, natomiast w klasie czynnościowej NYHA III (BSC) ICUR wyniósł oraz odpowiednio w perspektywie NFZ i wspólnej.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami dla populacji w klasach czynnościowych NYHA I-II (tafamidis) oraz III (BSC), zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji CZN leku Amvuttra dla populacji w klasach czynnościowych NYHA I-II (tafamidis) wynosi dla perspektywy NFZ i wspólnej oraz w klasie czynnościowej NYHA III (BSC) – i odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej.

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia i przedstawili analizę konsekwencji kosztów (CCA), zestawiając wyniki dla wutrisyranu i akoramidisu. CCA wskazuje na , natomiast estymata punktowa (HR=0,99) nie wskazuje na istotny trend na korzyść którejkolwiek z technologii, a szeroki przedział niepewności uniemożliwia jednoznaczną interpretację wyników.

Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać:

brak uwzględnienia jako potencjalnego komparatora akoramidisu pomimo warunkowo pozytywnej opinii Prezesa Agencji;

brak dostosowanych do warunków polskich – użyteczności.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy oraz dwie perspektywy (płatnika publicznego oraz wspólną). Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Amvuttra w wariantcie podstawowym spowoduje [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać: [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do programu lekowego wskazują na potrzebę jego doprecyzowania zarówno na poziomie organizacyjnym, jak i klinicznym – KW w dz. kardiologii, prof. Gorący rekomenduje ograniczenie formalności (np. konsultacji neurologicznej tylko do uzasadnionych przypadków lub w formie telekonsultacji) w celu usprawnienia dostępu do terapii, natomiast organizacje pacjenckie zwracają uwagę na bariery dostępu, obciążenia związane z monitorowaniem oraz ograniczoną świadomość choroby i leczenia.

W zakresie zapisów szczegółowych opinie ekspertów są podzielone, tj. kryterium NT-proBNP uznawane jest za potencjalnie użyteczne prognostycznie, ale budzące wątpliwości jako kryterium kwalifikacji; zapis o monoterapii nie jest jednoznacznie uzasadniony danymi (choć obecnie bardziej akceptowany ze względu na brak dowodów dla terapii skojarzonej czy kwestie związane z kosztami); natomiast w odniesieniu do wykluczania pacjentów po przeszczepach rekomendowane jest podejście indywidualne ze względu na ograniczone dane i rozbieżne stanowiska ekspertów oraz wytycznych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem dokumentów zawierających rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego wskazania: pozytywną rekomendację francuską HAS 2026, warunkowo pozytywną: niderlandzką ZN 2025, angielską NICE 2025 i kanadyjską CDA-AMC 2026 oraz negatywne: hiszpańską CIMP 2025 i duńską Medicinrådet 2026, a także dokument G-Ba 2026 dot. braku dodatkowej korzyści klinicznej wnioskowanego leku. Pozytywne rekomendacje uzasadniono skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa wutrisyranu zbliżonymi do tafamidisu i/lub akoramidisu oraz częściowym zaspokojeniem potrzeby medycznej. Poza rekomendacją HAS 2026 wszystkie odnalezione rekomendacje uzależniały finansowanie wutrisyranu od uściślenia kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia oraz utrzymania proponowanych kosztów leku lub ich obniżenia. Negatywne rekomendacje wydano z uwagi na niekorzystny stosunek kosztów do efektów leczenia i dostępność technologii alternatywnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, GTIN 04150181110077
Kod ATC	N07XX18 (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy)
Droga podania	podanie podskórne (zalecana dawka: 25 mg co 3 miesiące)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Amvuttra zawiera wutrisyran, ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA, ang. small interfering ribonucleic acid), którego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekąźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i (lub) niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR) i który jest związany wiązaniem kowalencyjnym z ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwia dostarczenie siRNA do hepatocytów. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia w surowicy wariantowego i amyloidogennego białka TTR typu dzikiego, a tym samym zmniejszenie odkładania się amyloidu TTR w tkankach.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym/ kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej w ramach istniejącego programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”. <u>Ogólne kryteria kwalifikacji:</u> - wiek 18 lat i powyżej; - kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) potwierdzona przez badanie scyntygraficzne serca z radioizotopem (99mTc-DPD lub 99mTc-PYP lub 99mTc-HMDP) lub biopsję tkanki i typowanie amyloidu za pomocą immunohistochemii; - genetyczny ATTR lub typu dzikiego określony poprzez sekwencjonowanie genu transtyretyny; - grubość przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm w badaniu echokardiografii przekłatkowej; - wykluczenie amyloidozy łańcuchów lekkich; - brak przeszczepu serca lub wątroby w wywiadzie; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; - niestosowanie lub zaprzestanie stosowania antagonistów kanału wapniowego lub glikozydów naparstnicy; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; - zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL. <u>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia wutrisyranem:</u> - klasa czynnościowa NYHA I-II lub NYHA III z amyloidozą ATTR wyłącznie w stadium zaawansowania zgodnie z klasyfikacją NAC: - NAC 1 tj. NT-proBNP ≤3000 ng/L ORAZ eGFR ≥45 ml/min albo - NAC 2 tj. NT-proBNP >3000 pg/mL ALBO eGFR <45 mL/min/1,73 m². - Nie dopuszcza się pacjentów w stadium 3 NAC tj. NT-proBNP >3000 pg/mL ORAZ eGFR <45 mL/min/1,73 m²; - wynik testu 6-minutowego chodu u pacjentów bez ograniczeń ruchowych powyżej 150 m; - brak zaawansowanej polineuropatii (poziom IIIa-IV w skali PND wyklucza kwalifikację). Kryteria ogólne i szczegółowe kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022 r. Data rozszerzenia wskazania do stosowania o leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów: 5 czerwca 2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów

	leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią (hATTR-PN) w I lub II stadium zaawansowania
Status leku sierocego	tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs) - Lek oznaczony „▼” w ulotce informacyjnej produktu, tj. objęty dodatkowym monitorowaniem przez EMA. Zasadniczo jest to spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to jednak, że lek jest niebezpieczny.
Aktualny status refundacyjny	Produkt leczniczy Amvuttra jest aktualnie refundowany w Polsce 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)”.

Źródło: ChPL Amvuttra, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK); <https://ptkardio.pl/>
- American College of Cardiology (ACC); <https://www.acc.org/>
- European Society of Cardiology (ESC); <https://www.escardio.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.04.2026 r. w zakresie wytycznych leczenia kardiomiopatii w przebiegu ATTR u dorosłych. W zestawieniu poniżej uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 3 lat. Należy zwrócić uwagę, że decyzja EMA o rozszerzeniu wskazania do stosowania wnioskowanej technologii o przedmiotowe wskazanie została wydana 5 czerwca 2025 r. – w wytycznych wydanych wcześniej wutrisyran jest wymieniony jako lek oceniany pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTK 2023 (Polska)	Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia amyloidozy transtyretynowej serca Leczenie swoiste - Leczenie CA wymaga multidyscyplinarnego podejścia i indywidualizacji do każdego pacjenta. - Dostępne opcje terapeutyczne wynikające z patofizjologii choroby obejmują: hamowanie produkcji TTR w wątrobie, stabilizacja TTR w krążeniu oraz degradacja włókien amyloidu w sercu. - Tafamidis jest zalecany jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z CM w przebiegu zarówno ATTRwt i ATTRv, niezależnie od współwystępowania polineuropatii. Zalecenia dot. leczenia swoistego w ATTR-CM (zmodyfikowano w oparciu o zalecenia Grupy Roboczej ESC
	^a Polineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1; ^b Polineuropatia ATTRv dorosłych w stadium 1-2

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<u>Leki o nieudowodnionej skuteczności i będące w badaniach klinicznych</u> • diflunizal; • AG10. <u>Terapie hamujące syntezę transtyretyny</u> • inotersen (antysensowny oligonukleotyd zakłócający syntezę TTR), zalecany w przypadku współistnienia CA i polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1-2; • patisyran (krótkie interferujące RNA, siRNA), zalecany w przypadku współistnienia CA i polineuropatii ATTRv lub izolowanej polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1-2; • wutrisyran (siRNA) jest zarejestrowany w terapii polineuropatii ATTRv dorosłych w stadium 1-2, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ATTR-CM muszą zostać zweryfikowane. <u>Leczenie objawowe</u> • W leczeniu objawów zastoinowych u pacjentów z ATTR-CM największą rolę odgrywają diuretyki pętlowe oraz antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists) • Należy unikać stosowania beta-blokerów oraz blokerów kanałów wapniowych. • Nie zaleca się wszczepienia kardiowertera defibrylatora (ICD, implantable cardioverter-defibrillator) w prewencji pierwotnej. • Wskazania do przeszczepienia serca lub jednoczesnego przeszczepienia serca i wątroby powinny być rozpatrywane indywidualnie. <i>Siła rekomendacji: nie podano</i>												
	Ewaluacja i postępowanie wobec amyloidozy transtyretynowej serca: krótkie wytyczne kliniczne ACC 2025 <u>Wybór właściwej terapii</u> Ze względu na mechanizm działania zarówno stabilizatory transtyretyny (tafamidis i akoramidis), jak i czynniki wyciszające (wutrisyran) spowalniają progresję amyloidozy, nie odwracają jednak uszkodzeń narządów – w związku z tym jako efektu terapii powinno się oczekiwać zachowania, lecz nie poprawy funkcjonowania i jakości życia pacjenta. Optymalnym czasem rozpoczęcia terapii modyfikującej przebieg ATTR-CM jest zidentyfikowanie najwcześniejszych symptomów objawowej fazy choroby, zanim wystąpią znaczące uszkodzenia narządowe. Przyjmuje się, że u pacjentów kwalifikujących się do terapii modyfikującej przebieg choroby: • potwierdzono diagnozę ATTR-CM; • występuje objawowa niewydolność serca odpowiadająca klasie I-III NYHA, w tym wymagająca hospitalizacji lub zastosowania diuretyków pętlowych; • grubość ściany lewej komory serca wynosi ≥ 12 mm. Selekcja pacjentów i wybór terapii modyfikującej przebieg ATTR-CM <table><tr><th>Za wcześnie na terapię modyfikującą przebieg choroby</th><th>Właściwy etap na podjęcie terapii modyfikującej przebieg choroby</th><th>Prawdopodobnie zbyt późno na podjęcie terapii modyfikującej przebieg choroby</th></tr><tr><td> • Bezobjawowi nosiciele patogennych alleli TTR • Obecność złogów amyloidu w biopsjach z tkanek innych niż serce (np. tkanka cięśni nadgarstka lub więzadeł kręgosłupa), bez choroby serca </td><td> • Potwierdzona diagnoza ATTR-CM oparta o wynik scyntygrafii przy nieobecności białka monoklonalnego lub o biopłat zawierający złogi amyloidu transtyretyny • Niewydolność serca w wywiadzie • Objawy klasy I-III NYHA • Najlepsze wyniki osiągają pacjenci z łagodniejszymi objawami (wcześnie zdiagnozowani) </td><td> • Objawy klasy IV NYHA • NT-proBNP $\geq 8,500$ pg/ml • ciężka niewydolność nerek (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) • istotne upośledzenie funkcjonowania (wynik 6MWT > 100-150 m) </td></tr><tr><td> Monitorowanie i nadzór • biomarkery • echokardiogram • potencjalnie obrazowanie radioizotopowe </td><td> Niewydolność serca • Diuretyki miaroczkowane względem objawów; należy unikać nadmiernej diurezy • Ostrożne stosowanie wazodylatorów i beta-blokerów • Inhibitory MRA i SGLT2 w kontroli zatrzymywania płynów Migotanie przedsionków • Leczenie przeciwzakrzepowe niezależnie od wyniku CHA₂DS₂-VASc </td><td> • skierowanie na przeszczep serca, jeśli pacjent spełnia kryteria • konsultacja ws. opieki paliatywnej </td></tr><tr><td> ATTRv-CM z polineuropatią • Wutrisyran • Konsultacja neurologiczna </td><td> ATTRwt-CM lub ATTRv-CM bez polineuropatii • Tafamidis, akoramidis lub wutrisyran, zależnie od: • ceny/wysokości refundacji • dostępności • preferowanej przez pacjenta drogi podania • Brak wystarczających dowodów do rekomendacji terapii łączonej stabilizator TTR + tzw. silencer TTR • Brak wystarczających dowodów dot. zasadności zmiany terapii przy progresji choroby </td><td></td></tr></table> Rys. 1. Selekcja pacjentów z ATTR-CM i indywidualny dobór terapii modyfikujących przebieg choroby. ATTR-CM, kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; eGFR, szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; MRA, antagoniści receptora mineralokortykoidowego; NT-proBNP, N-końcowy peptyd natriuretyczny NYHA, New York Heart Association; SGLT2, kotransporter sodowo-glukozowy 2; TTR, transtyretyna; 6MWT, test 6-minutowego marszu <u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u> • tafamidis, akoramidis, wutrisyran • brak wystarczających dowodów na przewagę któregośkolwiek z tych czynników (z uwagi na badania rejestracyjne każdego z ww. leków kontrolowane placebo, różnice w populacjach biorących udział	Za wcześnie na terapię modyfikującą przebieg choroby	Właściwy etap na podjęcie terapii modyfikującej przebieg choroby	Prawdopodobnie zbyt późno na podjęcie terapii modyfikującej przebieg choroby	• Bezobjawowi nosiciele patogennych alleli TTR • Obecność złogów amyloidu w biopsjach z tkanek innych niż serce (np. tkanka cięśni nadgarstka lub więzadeł kręgosłupa), bez choroby serca	• Potwierdzona diagnoza ATTR-CM oparta o wynik scyntygrafii przy nieobecności białka monoklonalnego lub o biopłat zawierający złogi amyloidu transtyretyny • Niewydolność serca w wywiadzie • Objawy klasy I-III NYHA • Najlepsze wyniki osiągają pacjenci z łagodniejszymi objawami (wcześnie zdiagnozowani)	• Objawy klasy IV NYHA • NT-proBNP $\geq 8,500$ pg/ml • ciężka niewydolność nerek (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) • istotne upośledzenie funkcjonowania (wynik 6MWT > 100-150 m)	Monitorowanie i nadzór • biomarkery • echokardiogram • potencjalnie obrazowanie radioizotopowe	Niewydolność serca • Diuretyki miaroczkowane względem objawów; należy unikać nadmiernej diurezy • Ostrożne stosowanie wazodylatorów i beta-blokerów • Inhibitory MRA i SGLT2 w kontroli zatrzymywania płynów Migotanie przedsionków • Leczenie przeciwzakrzepowe niezależnie od wyniku CHA₂DS₂-VASc	• skierowanie na przeszczep serca, jeśli pacjent spełnia kryteria • konsultacja ws. opieki paliatywnej	ATTRv-CM z polineuropatią • Wutrisyran • Konsultacja neurologiczna	ATTRwt-CM lub ATTRv-CM bez polineuropatii • Tafamidis, akoramidis lub wutrisyran, zależnie od: • ceny/wysokości refundacji • dostępności • preferowanej przez pacjenta drogi podania • Brak wystarczających dowodów do rekomendacji terapii łączonej stabilizator TTR + tzw. silencer TTR • Brak wystarczających dowodów dot. zasadności zmiany terapii przy progresji choroby	
Za wcześnie na terapię modyfikującą przebieg choroby	Właściwy etap na podjęcie terapii modyfikującej przebieg choroby	Prawdopodobnie zbyt późno na podjęcie terapii modyfikującej przebieg choroby											
• Bezobjawowi nosiciele patogennych alleli TTR • Obecność złogów amyloidu w biopsjach z tkanek innych niż serce (np. tkanka cięśni nadgarstka lub więzadeł kręgosłupa), bez choroby serca	• Potwierdzona diagnoza ATTR-CM oparta o wynik scyntygrafii przy nieobecności białka monoklonalnego lub o biopłat zawierający złogi amyloidu transtyretyny • Niewydolność serca w wywiadzie • Objawy klasy I-III NYHA • Najlepsze wyniki osiągają pacjenci z łagodniejszymi objawami (wcześnie zdiagnozowani)	• Objawy klasy IV NYHA • NT-proBNP $\geq 8,500$ pg/ml • ciężka niewydolność nerek (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) • istotne upośledzenie funkcjonowania (wynik 6MWT > 100-150 m)											
Monitorowanie i nadzór • biomarkery • echokardiogram • potencjalnie obrazowanie radioizotopowe	Niewydolność serca • Diuretyki miaroczkowane względem objawów; należy unikać nadmiernej diurezy • Ostrożne stosowanie wazodylatorów i beta-blokerów • Inhibitory MRA i SGLT2 w kontroli zatrzymywania płynów Migotanie przedsionków • Leczenie przeciwzakrzepowe niezależnie od wyniku CHA₂DS₂-VASc	• skierowanie na przeszczep serca, jeśli pacjent spełnia kryteria • konsultacja ws. opieki paliatywnej											
ATTRv-CM z polineuropatią • Wutrisyran • Konsultacja neurologiczna	ATTRwt-CM lub ATTRv-CM bez polineuropatii • Tafamidis, akoramidis lub wutrisyran, zależnie od: • ceny/wysokości refundacji • dostępności • preferowanej przez pacjenta drogi podania • Brak wystarczających dowodów do rekomendacji terapii łączonej stabilizator TTR + tzw. silencer TTR • Brak wystarczających dowodów dot. zasadności zmiany terapii przy progresji choroby												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	w badaniach, brak RCT porównujących bezpośrednio te technologie, brak dostępnych danych dowodzących, że zmniejszenie poziomu TTR w osoczu stanowi dowód na wyższość kliniczną); • brak wystarczających dowodów na korzyść terapii łączonej. <u>Stabilizatory transtyretyny</u> Stabilizatory transtyretyny utrzymują normalną tetrameryczną strukturę transtyretyny, zapobiegając dysocjacji, nieprawidłowemu fałdowaniu i agregacji do włókien amyloidowych odkładających się w tkankach. W badaniu ATTR-ACT wykazano wpływ tafamidisu na obniżenie ryzyka śmierci z dowolnej przyczyny oraz obniżenie częstości hospitalizacji. Pomimo dobrej tolerancji tafamidisu należy zachować ostrożność przy jego stosowaniu z rozuwastatyną w dawce > 20 mg lub atorwastatyną w dawce > 40 mg z powodu ryzyka rhabdomyolizy. Innym stabilizatorem transtyretyny jest akoramidis, zarejestrowany przez FDA w 2024 roku na podstawie wyników badania ATTRibute-CM. Po 30 miesiącach stosowania akoramidis wykazuje pozytywny efekt w zakresie obniżania ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. <u>Terapie wyciszające (silencery) ekspresję transtyretyny</u> Tzw. silencery powodują degradację mRNA w hepatocytach, ograniczając produkcję transtyretyny. Dwa typy czynników wyciszających testowanych w leczeniu amyloidozy to siRNA i antysensowne oligonukleotydy. Wutrisyran został zarejestrowany przez FDA w 2022 roku w leczeniu ATTRv z polineuropatią; w 2025 roku wskazanie rozszerzono o ATTR-CM. Stosowanie leku powiązane z niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny oraz występowania nawrotowych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z uwagi na pełnioną przez transtyretynę funkcję głównego transportera retinolu, zaleca się suplementację witaminy A pacjentom leczonym dowolną terapią zmniejszającą produkcję krążącej transtyretyny. <i>Siła rekomendacji: nie podano</i>
iCARDIO 2025 (globalne)	Globalne wytyczne wdrożeniowe dot. niewydolności serca <u>Niewydolność serca w szczególnych przypadkach</u> Amyloidoza serca • badania przesiewowe: immunofiksacja lub elektroforeza białek osocza/moczu oraz łańcuchów lekkich w osoczu (SR); • diagnoza: scyntygrafia kości, testy genetyczne (SR); • leczenie: ◦ tafamidis, akoramidis lub wutrisyran (SR), ◦ diflunisal (przy ograniczonych zasobach), ◦ skierowanie na konsultację wielospecjalistyczną lub neurologiczną (R). <i>Siła rekomendacji</i> <i>Siłna rekomendacja (SR) – istnieją dowody lub konsensus, że dany test diagnostyczny lub sposób leczenia jest skuteczny, korzystny i wartościowy.</i> <i>Rekomendacja (R) – większość dowodów lub opinii przemawia za korzyściami lub skutecznością.</i>
ISA 2025 (globalne)	Leczenie wspomagające w przebiegu amyloidoz układowych: wytyczne panelu ekspertów International Society of Amyloidosis Skuteczne leczenie objawów występujących w amyloidozach układowych wymaga multidyscyplinarnego podejścia i proaktywnych interwencji zwiększających jakość życia pacjenta. Podejście terapeutyczne powinno uwzględniać zarówno powszechnie występujące, jak i rzadkie manifestacje choroby, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz schorzenia współistniejące. <u>Zalecenia dot. objawów kardiologicznych</u> • Zastosowanie agonistów receptora mineralokortykoidów oraz inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) jest potencjalnie korzystne i powinno być wdrożone, jeśli to możliwe. • Migotanie przedsionków jest częste u pacjentów z amyloidozą serca o wysokim ryzyku zdarzeń zakrzepowozatorowych; stosowanie antykoagulantów jest zalecane niezależnie od wyniku CHA₂DS₂-VASc. • Korzyści z zastosowania rozruszników i defibrylatorów są niejasne, jednak ich wszczepienia należy rozważyć w wybranych podgrupach pacjentów. • W zaawansowanych stadiach choroby u wybranych kohort pacjentów należy rozważyć przeszczepienie serca. <u>Zalecenia dot. objawów szczególnego zainteresowania</u> • Należy stosować niższe dawki kortykosteroidów (np. ≤ 20 mg deksametazonu na tydzień) u pacjentów w wieku powyżej 65-70 lat lub u chorych ze znaczącym obrzękiem obwodowym lub niewydolnością serca. • Stosowanie patisyranu, inotersenu, eplonersenu i wutrisyranu obniża poziom witaminy A. W związku z tym niezbędna jest regularna suplementacja wit. A w rekomendowanej dziennej dawce 2500-5000 IU. Zmęczenie jest powszechnie występującym objawem amyloidozy układowej, często prowadzącym do upośledzenia funkcjonowania pacjenta. Postępowanie wobec odczuwanego przez chorego zmęczenia obejmuje: • wprowadzenie zindywidualizowanego, stopniowego programu ćwiczeń, obejmującego ćwiczenia aerobowe i siłowe, • edukację dot. strategii oszczędzania energii (w tym zarządzania i planowania aktywności, określania ważności zadań), • optymalizację higieny snu, • wsparcie psychospołeczne (psychoterapia, grupy wsparcia, inne interwencje z zakresu ochrony zdrowia psychicznego). <i>Siła rekomendacji: nie podano</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SPC 2025 (Portugalia)	Wytyczne Sociedade Portuguesa de Cardiologia dot. postępowania wobec kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej <u>Rekomendacje dot. celowanego leczenia specyficznego ATTR-CM</u> - Tafamidis jest zalecany u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności (I, B). - Należy rozważyć zastosowanie tafamidisu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie III NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia i całkowitej śmiertelności (IIa, B). - Akoramidis jest zalecany u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności (I, B). - Należy rozważyć zastosowanie akoramidisu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie III NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz całkowitej śmiertelności (IIa, B). - Należy rozważyć zastosowanie patisyranu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA, w celu zredukowania tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej i jakości życia (IIa, B). Wutrisyran jest zalecany u pacjentów ATTRwt/ATTRv-CM w klasie I-II NYHA w celu zredukowania objawów oraz tempa pogarszania się wydolności funkcjonalnej, jakości życia, zdarzeń sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności – niezależnie od równoczesnej terapii tafamidisem (I, B). - Należy rozważyć zastosowanie wutrisyranu u pacjentów z ATTRwt/ATTRv-CM w klasie III NYHA, w celu zredukowania objawów, tempa obniżania wydolności funkcjonalnej, zdarzeń sercowo-naczyniowych i całkowitej śmiertelności (IIa, B). - Należy rozważyć zastosowanie celowanego leczenia specyficznego u pacjentów, u których ATTR-CM rozwinęła się po ortotopowym przeszczepieniu wątroby (IIa, C). <i>Siła rekomendacji</i> <i>I – istnieją dowody lub powszechna zgoda, że dana terapia lub procedura jest korzystna, użyteczna lub skuteczna; opis – „wskazana/zalecana”</i> <i>II – sprzeczne dowody i/lub rozbieżność w opiniach o użyteczności/skuteczności danej terapii lub procedury; opis – „wskazana/zalecana”</i> <i>IIa – ciężar dowodów przechyla się na stronę użyteczności/skuteczności; opis – „należy rozważyć”</i> <i>IIb – użyteczność/skuteczność w mniejszym stopniu jest poparta dowodami/opiniami; opis – „można rozważyć”</i> <i>III – istnieją dowody lub powszechna zgoda, że dana terapia/procedura jest nieużyteczna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach – szkodliwa; opis – „niezalecana”</i> <i>Poziom dowodów</i> <i>A – dane uzyskane z RCT lub metaanaliz</i> <i>B – dane uzyskane z pojedynczego RCT lub dużych badań nierandomizowanych</i> <i>C – konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne lub dane z rejestrów</i>
WHF 2023 (globalne)	Konsensus WHF w sprawie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) W leczeniu ATTR-CM należy rozważyć dwa główne aspekty: leczenie objawowe, obejmujące leczenie objawów sercowych, powikłań i chorób współwystępujących, oraz leczenie modyfikujące przebieg choroby, działające w różnych fazach amyloidogenezy, nacelowane na zmianę naturalnego przebiegu choroby. <u>Leczenie objawów i powikłań sercowych</u> - niewydolność serca: u pacjentów z ATTR-CM większość leków stosowanych w niewydolności serca jest niewskazanych lub ich stosowanie niesie istotne ryzyko, w związku z czym opieka nad chorym jest bardziej skomplikowana i wymaga rozważenia na etapie planowania; - diuretyki: odgrywają podstawową rolę w kontroli przewodnienia, powinny być jednak stosowane rozważnie, aby nie dopuścić do nadmiernej diurezy, a w konsekwencji – pogorszenia funkcji nerek. Zwykle łączy się diuretyki pętlowe (np. furosemid lub torsemid) z agonistą receptora mineralokortykoidów (np. spironolaktonem, eplerenonem); - beta-blokery i blokery kanałów wapniowych: u pacjentów z ATTR-CM występuje zmniejszona tolerancja na te leki; - inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny II i sakubitryl/walsartan: obecnie nie ma dowodów na zasadność stosowania tych leków u pacjentów z CA; - digoksyna: tradycyjnie digoksyna była przeciwwskazana w leczeniu CA z uwagi na jej potencjał do wiązania się z włóknami amyloidowymi, skutkując zwiększoną toksycznością. Jednakże, jedno z niedawno przeprowadzonych badań sugeruje, że można ostrożnie stosować digoksynę u pacjentów z migotaniem przedsionków; - inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego 2: skuteczność ww. leków w leczeniu pacjentów z ATTR-CM wymaga dalszego zbadania w dedykowanych badaniach RCT; - leki antyarytmiczne: często stosowanym i z zasady dobrze tolerowanym lekiem jest amiodaron. Innymi terapeutykami używanymi w praktyce klinicznej są sotalol i dofetilid; - terapia przeciwzakrzepowa: warfaryna lub doustne antykoagulanty nowej generacji są uznawane za bezpieczne dla pacjentów z CA; - rozszerzniki i defibrylatory serca: wytyczne nie są zgodne co do zasadności stosowania wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów serca i ich roli w prewencji nagłej śmierci sercowej; - nadciśnienie ortostatyczne: autonomiczna dysfunkcja z nadciśnieniem ortostatycznym może być kontrolowana za pomocą leków działających jako mimetyki noradrenaliny (midodryna, droksidopa); można rozważyć także leczenie niespecyficzne z wykorzystaniem fludrokortyzonu lub okreotydu. Alternatywę, która nie niesie ryzyka zatrzymania płynów, stanowią pyridostygmina lub leki antycholinergiczne. Korzystne mogą być także interwencje nefarmakologiczne, jak noszenie pończoch uciskowych, zaprzestanie stosowania leków hipotensyjnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	(np. tansulosinu, karwedilolu, klonidyny, tyzanidyny, nitratów, cytrynianu sildenafilu, antydepresantów trócyklicznych) oraz zwiększenie dziennej objętości przyjmowanych płynów; • zaawansowana niewydolność serca i przeszczepienie serca: korekcja wad zastawki (niedomykalność zastawki mitralnej/trójdzielnej, zwężenie zastawki aortalnej), jeśli są wskazane, stanowią część terapii wspomagającej, którą należy zaproponować chorym na ATTR-CM. W specyficznych przypadkach ATTR-CM i nawracających objawach niewydolności serca, terapie zaawansowane i przeszczepienie serca mogą być rozważone jako opcja. W planowaniu leczenia należy wziąć pod uwagę osłabienie pacjenta, mogące istotnie wpłynąć na wyniki terapii. Zastosowanie rozruszników komorowych jako postępowania pomostowego lub docelowego jest możliwą opcją dla ściśle wyselekcjonowanych pacjentów z CA, szczególnie tych niewykazujących przed implantacją istotnego upośledzenia czynności prawego przedsionka. W kontekście ATTR-CM przeciwwskazaniami do przeszczepienia serca mogą być zajęcie przez złogi amyloidu przewodu pokarmowego i autonomiczna neuropatia; niektóre ośrodki mogą przyjmować wiek 70 lat i powyżej u pacjenta z ATTRwt-CM za potencjalną granicę kwalifikacji do transplantacji. W leczeniu osób z ATTRv-CM z grupy ryzyka wystąpienia neuropatii tradycyjnie rozważano jednocześnie przeszczepienie serca i wątroby – z racji na możliwość progresji neuropatii po przeszczepieniu jedynie serca. Obecnie jednak przeszczepienie serca może stanowić opcję postępowania wobec możliwości poprzeczowego stosowania terapii TTR-specyficznej, takiej, jak tafamidis lub czynnik wyciszający produkcję białka u osób z ATTR-CM typu dziedzicznego. <u>Leczenie specyficzne ATTR</u> • <u>stabilizatory transtyretyny</u> ○ tafamidis: lek ten spowalnia progresję choroby, stabilizując natywną strukturę tetrameryczną TTR, dzięki czemu zapobiega jej nieprawidłowemu fałdowaniu, formowaniu włókien i ich odkładaniu w mięśniu sercowym, niekoniecznie prowadząc do zmniejszenia się ilości już obecnych w sercu złogów. Obecnie [na dzień publikacji dokumentu, tj. 23 października 2023 – przyp. analityka Agencji] tafamidis jest jedyną technologią lekową zatwierdzoną w leczeniu ATTR-CM obu typów. Głównymi czynnikami koniecznymi do rozważenia przy rozpoczynaniu terapii są możliwe do uzyskania korzyści kliniczne oraz dostępność tafamidisu. Zaawansowany wiek nie stanowi przeciwwskazania, jednak wdrożenie leczenia u pacjentów w wieku ≥ 90 lat wymaga indywidualnej decyzji. Pacjenci w klasie czynnościowej NYHA IV nie kwalifikują się do leczenia tafamidisem; chorzy w klasach I-III, najlepiej I-II stanowią kandydatów do leczenia z uwagi na większy efekt kliniczny spodziewany przy mniejszym zajęciu serca. Inne zastrzeżenia dotyczą: stopnia upośledzenia funkcjonowania chorego mierzonego wynikiem testu 6MWT (wynik < 100 m jest uznawany za dowód na znaczną niepełnosprawność ruchową mogącą wykluczyć chorego z leczenia), spodziewanego czasu przeżycia (oszacowany czas poniżej 2 lat może wskazywać na niezasadność terapii) oraz osłabienie pacjenta. Towarzysząca, nieskorygowana poważna stenoza aortalna lub ciężka niewydolność nerek ($eGFR < 25$ ml/min/1,73 m²) mogą być dodatkowymi czynnikami wykluczającymi z leczenia tafamidisem. Kryteria włączenia do leczenia, dostępność do tafamidisu oraz warunki jego finansowania mogą różnić się w poszczególnych krajach; • <u>inne stabilizatory TTR</u> ○ akoramidis: selektywny lek przyjmowany doustnie; wykazano jego wpływ na podniesienie stężenia TTR w osoczu, jest dobrze tolerowany, jest obecnie oceniany [na dzień publikacji dokumentu, tj. 23 października 2023 – przyp. analityka Agencji] w trwającym badaniu klinicznym III fazy ATTRibute-CM; ○ diflunisal: niesteroidowy lek przeciwzapalny wiążący się do miejsc wiązania tyrozyny na TTR, w ten sposób zapobiegając dysocjacji tetrameru i formowaniu włókien amyloidowych. Wykazano jego skuteczność w polineuropatii ATTR, pomimo ryzyka zdarzeń niepożądanych wykazał pozytywny wpływ na strukturę i funkcję mięśnia sercowego i może wydłużyć czas przeżycia; • <u>czynniki wyciszające produkcję transtyretyny</u> ○ patisyran: podawany dożylnie enkapsulowany w lipidowych nanocząstkach siRNA pierwszej generacji, hamujący syntezę TTR w obu typach ATTR-CM poprzez wiązanie się z mRNA transtyretyny w wątrobie – wykazana skuteczność pozwoliła na zarejestrowanie patisyranu w leczeniu ATTRv z neuropatią przez FDA i EMA; ○ wutrisyran: podawany podskórnym raz na 3 miesiące siRNA drugiej generacji, trwa ocena leku u pacjentów z ATTR obu typów w badaniu klinicznym III fazy HELIOS-B; ○ inotersen: antysensowny oligonukleotyd skierowany przeciwko mRNA transtyretyny, indukujący jego degradację i tym samym zapobiegający translacji i ekspresji TTR, badany w obu typach ATTR. Lek ten jest zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu pacjentów z ATTRv i neuropatią w stopniu 1-2; ○ eplontersen: antysensowny oligonukleotyd drugiej generacji, zaprojektowany w celu zwiększenia bezpieczeństwa terapii. W badaniu III fazy NEURO-TTRransform wykazano, że leczenie eplontersenem w porównaniu do placebo prowadziło do istotnego i trwałego obniżenia stężenia TTR po 65 tygodniach terapii. Badanie eplontersenu III fazy w populacji z ATTR-CM, CARDIO-TTRransform, trwa; ○ inne podejście do wyciszania syntezy TTR obejmuje potencjalne wykorzystanie technologii edycji genów CRISPR/Cas9. Należy pamiętać, że wyciszenie ekspresji TTR znosi także prawidłową funkcję tego białka jako białka transportowego, w związku z czym przy tego typu terapii konieczne jest suplementowanie witaminy A; • <u>inne specyficzne terapie</u>: podejmowano próby leczenia polegającego na użyciu środków degradujących TTR, jak połączenie doksycykliny z kwasem tauroursodeoksychołowym, lub metody takie są aktualnie badane – w tym przeciwciała monoklonalne anti-TTR; • <u>ogólne leczenie i postępowanie wspomagające</u>: ćwiczenia fizyczne niskiej i umiarkowanej intensywności, terapia zaburzeń snu, dieta niskosodowa, spożywanie małych, lecz częstych posiłków, niespożywanie kawy, alkoholu i niektórych przypraw. <i>Siła rekomendacji: nie podano</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
• tafamidis • placebo, tj. standardowa terapia podtrzymująca w klasie NYHA III	TAK	„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 tafamidsem 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”.	Wybór komparatora – prawidłowy i zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym. Jednak zgodnie z ostatnio wydaną pozytywną warunkową rekomendacją Prezesa Agencji dla leku Beyonltra (akoramidis), analitycy Agencji wskazują na zasadność uwzględnienia porównania wnioskowanej technologii z ww. akoramidisem. Szczegółowe uzasadnienie w komentarzu analityków Agencji poniżej.

Komentarz analityków Agencji

W dniu 2 marca 2026 r. Prezes Agencji wydał pozytywną (pod warunkiem pogłębienia RSS) rekomendację nr 32/2026 dla leku Beyonltra (akoramidis) w programie B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”. Analitycy Agencji zgłosili się z prośbą do wnioskodawcy o uzupełnienie analiz o porównanie wnioskowanej technologii z ww. akoramidisem, szczególnie dla pacjentów z klasą czynnościową NYHA I-II.

Wnioskodawca podkreśla jednak, że w momencie aktualizacji raportu jedyną refundowaną technologią w ATTR-CM (program lekowy B.162) jest tafamidis, co w jego opinii uniemożliwia uwzględnienie akoramidisu jako komparatora w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet (brak danych kosztowych). Dostępne dane kliniczne w ramach AWA dla leku Beyonltra (BIP Agencji nr 219/2025) w opinii wnioskodawcy wskazują na brak istotnych różnic skuteczności między akoramidisem a tafamidsem (zgon, hospitalizacje, wyniki KCCQ-OS), co w konsekwencji może generować wniosek, że wyniki porównania wutrisyranu vs akoramidis będą zbliżone do porównania z tafamidsem. Dodatkowo wskazane przez wnioskodawcę metaanalizy Prata 2025 i Aimó 2025, nie wykazały istotnych różnic między wutrisyranem a akoramidisem.

Analitycy Agencji przedstawili możliwie dostępne dane w zakresie ewentualnego porównania wutrisyranu w monoterapii z akoramidisem w ramach oceny analizy klinicznej, jak również uwzględnili oddzielne przedstawienie kosztów i wyników zdrowotnych wutrisyranu vs akoramidisu w ramach analizy kosztów-konsekwencji (CCA), w niniejszej AWA.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR–CM typu dzikiego albo dziedziczna) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I-III	populacja inna niż określona;	-
Interwencja	wutrisyran (Amvuttra) w dawkowaniu zgodnym z ChPL Amvuttra w formie monoterapii	dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z ChPL;	-
Komparatory	- tafamidis w dawkowaniu zgodnym z ChPL w przypadku pacjentów w klasach czynnościowych NYHA I-II; - placebo (+ standardowa terapia podtrzymująca, BSC) w przypadku pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III	inne niż zdefiniowane;	Mając na uwadze ostatnio wydaną pozytywną warunkową rekomendacją Prezesa Agencji dla leku Beyontra (akoramidis), analitycy Agencji wskazują na zasadność uwzględnienia porównania wnioskowanej technologii z ww. akoramidisem dla pacjentów z klasą czynnościową NYHA I-II.
Punkty końcowe	Dot. skuteczności: - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie: - złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca) - zgonu z dowolnej przyczyny, - zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu, - zmiany jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS), - zmiany klasy NYHA; Dot. profilu bezpieczeństwa: - dowolne zdarzenie niepożądane (AE); - poważne AE; - AE o dużym stopniu nasilenia; - przerwanie leczenia z powodu AE; - przerwanie udziału w badaniu z powodu AE	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	- opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT), badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe: - do analizy skuteczności klinicznej włączano wyłącznie RCT; - do analizy skuteczności praktycznej włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe; - do analizy bezpieczeństwa włączano RCT, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe; - niezależne raporty oceny technologii medycznych; - kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury: - co najmniej 2 autorów; - wyszukiwanie w przynajmniej 1 z baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;	- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; - listy do redakcji; - doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konf.; - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków); - badania odnoszące się do mechanizmów choroby/leczenia; - badania porównujące różne dawki/ schematy leczenia wutrisyranem; - badania oceniające stosowanie wutrisyranu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w ChPL; - artykuły przeglądowe i poglądowe, - listy do redakcji, - analizy post-hoc, - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa; - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania);	-
Inne kryteria	- brak ograniczeń czasowych; - publikacje w j. angielskim i polskim	brak publikacji pełnotekstowej	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla **wutrisyranu** w zakresie leczenia chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM), w klasie NYHA I-III, do analizy klinicznej włączono:

- jedno randomizowane badanie kliniczne 3 fazy, tj. **RCT HELIOS-B** (NCT04153149; Maurer 2025; Fontana 2025) dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wutrisyranu vs placebo, na tle leczenia standardowego;
- jedno **RCT ATTR-ACT** (NCT01994889, Maurer 2018) dla komparatora – tafamidisu, celem zestawienia jakościowego wyników skuteczności i bezpieczeństwa;
- **opracowania wtórne**: 2 przeglądy systematyczne (ICER 2024, Hellenbart 2025), 5 metaanaliz (Prata 2025, Autherith 2025, Antonopoulos 2025, Facin 2025, Piragine 2025) i 1 raport HTA (NICE 2025);
- [REDACTED].

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*Amvuttra*, *wutrisiran*) i wnioskowanego wskazania (*Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*, *ATTR cardiomyopathy*, *ATTR-CM*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 18 maja 2026 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych. Analitycy Agencji pomimo wykluczenia przez wnioskodawcę z analizy głównej – **metaanalizy sieciowej Aimo 2025**, uwzględnili dane porównanie pośrednie celem przedstawienia analizy porównawczej wutrisyranu w monoterapii względem jeszcze nierefundowanego, ale rekomendowanego przez Prezesa Agencji komparatora – akoramidisu.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (RWE/RWD) wnioskowanej terapii.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne dla wnioskowanej technologii medycznej				
RCT HELIOS-B (NCT04153149; Maurer 2025; Fontana 2025) <u>Źródło finansowania:</u> Alnylam Pharmaceuticals	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 87* ośrodków w 26 krajach, m.in. USA, kraje Europy (w tym Polska), Ameryki Płn. i Płd., Azji i Australii Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepione Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 2 Mediana obserwacji: ogółem 36 mies.**; natomiast dla analizy śmiertelności ok. 42 mies. * Liczba ośrodków uwzględniona w publikacji Fontana 2025 oraz clinicaltrials.gov NCT04153149. ** Pod koniec okresu podwójnie zaślepionego, pacjenci mogli zostać włączeni do przedłużenia badania na okres do 24 mies.	Grupa interwencji*: wutrisyran podawany drogą podskórną (s.c.): 25 mg s.c. co 12 tyg. (ok. 3 mies.): - populacja ogólna, tj. uwzględniająca zarówno pacjentów poddawanych monoterapii wutrisyranem, jak i leczeniem z tafamidisem (ok. 40% osób), n=326 - populacja monoterapii, n=196 Grupa kontrolna*: placebo (chlorek sodu 0,9% m/v do podania podskórnego), podawane w tożsamy sposób jak interwencja - populacja ogólna, n=328 - populacja monoterapii, n=199 Utracone obserwacje: <1% * Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o konieczności przyjmowania zalecanej dziennej dawki wit. A, ze względu na obawy dotyczące możliwego zaburzenia jej transportu (transtyretyna jest nośnikiem witaminy A [retinolu]). Pacjenci w obu ramionach badania mogli otrzymywać dostępne leczenie przyczynowe (tafamidis) oraz leczenie objawowe niewydolności serca (diuretyki, inhibitory SGLT2, inne leczenie objawowe).	Kryteria włączenia, m.in.: - wiek 18-85 lat; - rozpoznanie amyloidozy transtyretynowej z kardiomiopatią (ATTR-CM) – postać dziedziczna (ATTRv) lub dzika (ATTRwt), potwierdzone: obecnością złogów amyloidu TTR w tkance lub spełnieniem kryteriów diagnostycznych opartych na scyntygrafii; - echokardiograficzne cechy zajęcia serca (grubość przegrody międzykomorowej >12 mm); - wywiad niewydolności serca (HF, hospitalizacja z powodu HF lub objawy wymagające leczenia diuretykami); - stężenie NT-proBNP: 300 pg/ml i <8500 pg/ml (u pacjentów bez migotania przedsionków, AF); 600 pg/ml i <8500 pg/ml (u pacjentów z AF); - zdolność do przejścia ≥150 m w teście 6-minutowego marszu (6MWT); - stan sprawności ogólnej (Karnofsky ≥60%); - stabilny stan kliniczny (brak hospitalizacji sercowo-naczyniowej w okresie poprzedzającym randomizację); - w przypadku monoterapii: brak leczenia tafamidisem na początku badania. Kryteria wykluczenia, m.in.: - amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) lub amyloidozę leptomeningealną, niewydolność serca w klasie NYHA IV lub NYHA III współistniejącą z NAC 3, zaawansowana polineuropatia (stopień IIIa, IIIb, IV), kardiomiopatia o innej etiologii niż ATTR o istotnym znaczeniu klinicznym, niestabilna zastoinowa niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy/niestabilna choroba wieńcowa w wywiadzie (ostatnie 3 mies.), istotne zaburzenia rytmu (np. utrwalona VT/VF), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niewyrównane choroby towarzyszące (np. zaburzenia tarczycy, aktywne infekcje); <u>przebyte lub planowane przeszczepienie narządu lub implantacja LVAD;</u>	Pierwszorzędowe: - złożony punkt końcowy (zgon lub zdarzenia sercowo-naczyniowe); Pozostałe (kluczowe): - zgon z dowolnej przyczyny (do 42 mies.); - zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT); - zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku kwestionariusza KCCQ-OS; - zmiana klasy NYHA; - profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane – AEs).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- parametry laboratoryjne: eGFR <30 ml/min/1,73 m²; istotne odchylenia w testach wątrobowych (AST/ALT >2x GGN), bilirubina >2x GGN, INR powyżej wartości dopuszczalnych (głównie >1,5); - aktualne lub niedawne stosowanie leków obniżających poziom TTR (np. patisyran, inotersen) - aktualne stosowanie / brak możliwości odstawienia określonych terapii (np. diflunisal, doksycyklina, UDCA); - plan rozpoczęcia leczenia tafamidisem w ciągu pierwszych 12 mies. badania; - udział w innym badaniu klinicznym lub stosowanie badanego leku w niedawnym okresie; - istotne choroby lub stany mogące zaburzyć udział w badaniu lub interpretację wyników; - ciąża, karmienie piersią lub brak zgody na stosowanie antykoncepcji; - uzależnienie od alkoholu/substancji psychoaktywnych; - nietolerancja/przeciwwskazania do podania leku.	
Badanie pierwotne dla komparatora				
RCT ATTR-ACT <i>(NCT01994889, Maurer 2018)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer, Inc.	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 48 Randomizacja: tak, 2: 1: 2 Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 3 Mediana obserwacji: 30 mies. oraz dodatkowe 60 mies. w ramach przedłużenia	Grupa interwencji: tafamidis 20mg (n=88 lub 80 mg (n=176) raz dziennie*, - populacja ITT: N=264; Grupa kontrolna: placebo raz dziennie, - populacja ITT: N=177 Utracone obserwacje: brak * Pacjentom, u których wystąpiły AEs związane z leczeniem i które mogły wpłynąć na przestrzeganie schematu dawkowania lub dalszy udział w badaniu, umożliwiono redukcję dawki (80mg na 40mg, a u pozostałych pacjentów podtrzymanie dawki przypisanej podczas randomizacji).	Kryteria włączenia, m.in.: - wiek 18-90 lat, - kardiomiopatia w przebiegu ATTRwt lub ATTRm potwierdzona obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych, - pacjenci bez ATTRm, u których stwierdzono obecność białka prekursorowego transtyretyny na podstawie analizy immunohistochemicznej, scyntygrafii lub spektrometrii masowej, - zajęcie serca potwierdzone za pomocą echokardiografii, - grubość przegrody międzykomorowej >12 mm, - niewydolnością serca w wywiadzie, z ≥1 wcześniejszą hospitalizacją z ww. powodu lub klinicznie dowiedziona niewydolność serca (bez hospitalizacji) z objawami przeciążenia objętościowego lub podwyższonego ciśnienia wewnątrzsercowego wymagająca leczenia lekiem moczopędnym, - poziom NT-proBNP ≥ 600 pg na mililitr, - wynik testu 6MWT przekraczający 100 m; Kryteria wykluczenia, m.in.: - niewydolność serca o podłożu innym niż ATTR-CM,	Pierwszorzędowe: - hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych*; Pozostałe (kluczowe): - zgony z dowolnej przyczyny, - hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, - zmiany wyniku podstawowego w 6MWT, - zmiana wyniku KCCQ-OS * Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wykonano metodą Finkelsteina-Schoenfelda. Porównanie par odbywało się w sposób zhierarchizowany, z wykorzystaniem zgonów z dowolnej przyczyny, a następnie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- niewydolność serca klasy IV w skali NYHA lub AL, - przebyty przeszczep wątroby/serca, - urządzenie wspomagające pracę serca, - wcześniejsze leczenie tafamidisem, - eGFR <25 ml/min na 1,73 m² powierzchni ciała, - poziom aminotransferaz wątrobowych przekraczający 2-krotność górnej granicy zakresu referencyjnego, - poważne niedożywienie (mBMI) <600, - przyjmowanie NLPZ, taurourodeoksychoalanu, doksycykliny, blokerów kanału wapniowego lub naparstnicy.	nie można było różnicować pacjentów na podstawie śmiertelności. Każdy pacjent w badaniu klinicznym został porównywany, z każdym innym pacjentem, w każdej stratyfikowanej puli. Pacjentów stratyfikowano wg klasyfikacji NYHA (klasa I lub II vs klasa III) i statusu TTR (wariant vs. typ dziki), uzyskując 4 pule stratyfikacji. Przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby czy wszczepienie wspomagającego pracę serca urządzenia traktowano jako śmierć.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL wnioskodawcy, Aneks 9. Charakterystyka badania HELIOS-B oraz Aneks 10. Charakterystyka badania ATTR-ACT.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa dla monoterapii wutrisyranem w leczeniu chorych z ATTR-CM (klasy czynnościowe NYHA I-III), wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library z datą odcięcia: 7 kwietnia 2026 r. (dla interwencji) oraz 17 kwietnia 2026 r. (dla komparatora). Przeszukano również strony wybranych agencji HTA i rejestracyjnych, rejestry badań klinicznych (data odcięcia: 14 kwietnia 2026 r.), oraz bibliografię odnalezionych doniesień pierwotnych/wtórnych. W wyniku odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych analizy, wnioskodawca uzupełnił przegląd systematyczny o najnowsze publikacje dot. wnioskowanego wskazania i technologii medycznej.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy RCT za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2). Zgodnie z oceną wnioskodawcy wg Cochrane RoB-2, RCT HELIOS-B oraz RCT ATTR-ACT charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Opracowania wtórne zostały ocenione zgodnie z narzędziem AMSTAR-2, głównie jako krytycznie niskiej jakości, z wyjątkiem opracowania Piragine 2025, które uzyskało ocenę niską.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

- możliwość stosowania tafamidisu w trakcie badania HELIOS-B, co mogło utrudniać ocenę skuteczności monoterapii;
- ograniczona możliwość wnioskowania w populacji NYHA III: bardzo mała liczebność pacjentów; wykluczenie najcięższych przypadków np. NAC 3, niska moc statystyczna analiz;

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- brak badań bezpośrednio porównujących wutrisyran z tafamidisem (szczególnie w NYHA I-II);
- brak badań skuteczności praktycznej (RWE) dla wutrisyranu w ATTR-CM;
- porównanie pośrednie obarczone jest wysoką niepewnością z uwagi na istotną heterogeniczność badań (różnice w populacji, klasach NYHA, czasie obserwacji i terapii tła);
- uwzględnione w ramach analizy klinicznej opracowania wtórne były ukierunkowane głównie na porównanie skuteczności klas terapeutycznych, a nie indywidualnych terapii, co uniemożliwia wnioskowanie na temat względnej skuteczności wutrisyranu i tafamidisu;

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie wnioskowanej technologii z tafamidisem, szczególnie w klasie NYHA I i II. Przedstawiono natomiast zestawienie jakościowe danych (osobno z RCT HELIOS-B i RCT ATTR-ACT dla tafamidisu; brak porównania metodą Buchera czy innymi metodami ze względu na wysoką heterogeniczność ww. badań) oraz wyniki w zakresie skuteczności klinicznej w ramach

Zestawienie jakościowe danych wiąże się z brakiem możliwości wnioskowania statystycznego. Trzeba pamiętać, że niż zestawienie jakościowe, jednak oba podejścia pozostają obarczone istotnymi ograniczeniami i ich wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Nie odnaleziono też rzeczywistych danych klinicznych potwierdzających skuteczność praktyczną wutrisyranu we wnioskowanym wskazaniu.

W zakresie rejestracyjnego RCT HELIOS-B, należy zwrócić uwagę na konstrukcję ramienia kontrolnego, tj. zastosowane placebo nie odpowiadało „brakowi leczenia”, lecz było podawane na tle terapii standardowej, przy jednoczesnym dopuszczeniu stosowania leczenia przyczynowego, w tym tafamidisu, zarówno przed rozpoczęciem badania, jak i w jego trakcie. Podejście to odzwierciedla praktykę kliniczną, jednak może utrudniać jednoznaczną interpretację efektu przypisywanego wyłącznie wutrisyranowi, ponieważ obserwowane różnice mogą częściowo wynikać z różnic w leczeniu współistniejącym, a nie tylko z działania badanej interwencji.

Istotnym ograniczeniem w kontekście ww. RCT HELIOS-B może być też struktura populacji badanej. Dominowali pacjenci w klasie czynnościowej NYHA II, natomiast udział chorych w klasach I i III był niewielki i nie przekraczał 10% w analizowanych grupach. Taka dysproporcja ogranicza możliwość uogólnienia wyników na populację skrajnie klinicznie, szczególnie w odniesieniu do pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby (NYHA III), gdzie liczebność była bardzo niska. W konsekwencji analizy podgrup, mimo obserwowanych trendów, charakteryzują się niską mocą statystyczną i dużą niepewnością oszacowań, co przekłada się na brak istotności statystycznej w wielu przypadkach.

Kolejną kwestią jest czasowy profil efektu terapeutycznego w RCT HELIOS-B. W badaniu zaobserwowano opóźnioną separację krzywych Kaplan-Meiera (K-M) w zakresie punktu końcowego dot. zgonów z dowolnej przyczyny i zdarzeń sercowo naczyniowych, co może sugerować, że korzyści terapii pojawiają się stopniowo i są zależne od czasu. W początkowym okresie obserwacji krzywe K-M pozostają zbliżone, co może wynikać z dominującego wpływu wyjściowego zaawansowania choroby. Taka dynamika efektu może utrudniać interpretację wyników, zwłaszcza w krótszym horyzoncie czasowym, oraz zwiększa znaczenie długości obserwacji dla oceny skuteczności.

Ograniczeniem RCT HELIOS-B jest także dostępność danych dot. bezpieczeństwa. W badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej, natomiast brak jest szczegółowych danych dla populacji monoterapii, co utrudnia precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa w kontekście analizowanej populacji docelowej.

Warto również podkreślić, że w marcu br. Prezes AOTMiT wydał pozytywną warunkową rekomendację dla akoramidisu we wskazaniu: leczenie ATTR-CM (klasy NYHA I-II), jednak wnioskodawca nie uwzględnił tej technologii jako komparatora, argumentując, że na moment analizy nie była jeszcze refundowana (brak danych kosztowych do AE/BIA). Jednocześnie dostępne dowody kliniczne i wyniki NMA Aim0 2025 wskazują na brak istotnych różnic skuteczności między akoramidisem a tafamidisem oraz między akoramidisem a wutrisyranem, co sugeruje, że wyniki porównania wutrisyranu z akoramidisem byłyby zbliżone do porównania z tafamidisem.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa **wutrisyranu w monoterapii względem: placebo wraz z leczeniem standardowym** (szczególnie w klasie czynnościowej NYHA III; w oparciu o wyniki RCT HELIOS-B), **tafamidisu** (w oparciu o wyniki nieopublikowanego porównania pośredniego wnioskodawcy oraz opracowanie wtórne m.in. Aimo 2025), **jak również pogładowo – akoramidisu** (w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej Aimo 2025 oraz wnioskowanie z pozostałych opracowań wtórnych uwzględnionych przez wnioskodawcę).

Szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy, rozdz. 2.2. i 23 (wyniki z opracowań wtórnych), rozdz. 6 i 7 (wyniki z badań pierwotnych i porównania pośredniego wnioskodawcy).

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności: wutrisyran vs placebo (i leczenie standardowe)

Ocena skuteczności klinicznej wutrisyranu opiera się na wynikach **randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania rejestracyjnego HELIOS-B**, w którym pacjentów z ATTR-CM przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy **wutrisyranu (25 mg s.c. co 12 tyg.) lub placebo (co 12 tyg.), na tle leczenia standardowego** przez okres 36 miesięcy. Mając na uwadze powyższe, grupa przyjmująca placebo nie oznacza „braku leczenia”, tylko brak nowej interwencji przy zachowaniu aktualnego standardu postępowania. Pacjenci w obu ramionach badania mogli otrzymywać dostępne leczenie przyczynowe (tafamidis) oraz leczenie objawowe niewydolności serca (diuretyki, inhibitory SGLT2, inne leczenie objawowe), jak również suplementację witaminy A. Projekt badania nie zakładał odstawienia ani zakazu terapii standardowych, lecz ich kontynuację zgodnie z praktyką kliniczną.

Randomizacja była stratyfikowana według stosowania tafamidisu na początku badania, typu ATTR (dziedziczna lub typu dzikiego) oraz klasy NYHA i wieku na początku badania (klasa NYHA I lub II i wiek <75 lat lub wszystkie pozostałe). Punkty końcowe oceniano osobno w całej populacji badanej (populacja ogólna, w tym pacjenci otrzymujący również tafamidis) oraz w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem, tj. u pacjentów, którzy nie otrzymywali tafamidisu na początku badania.

Mając na uwadze, że przedmiotem wniosku jest monoterapia wutrisyranem, poniżej przedstawiono wyniki tylko dla tej populacji docelowej. Wyniki dla całej populacji objętej badaniem HELIOS-B zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 6.1 i 6.2.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w populacji monoterapii na początku badania nie różniła się istotnie od charakterystyki populacji ogólnej. W populacji monoterapii mediana wieku pacjentów w grupie wutrisyranu (n=196) wynosiła 77 lat, a 91% stanowili mężczyźni. W grupie placebo (n=199) mediana wieku wynosiła odpowiednio 76 lat i zbliżony odsetek (92%) do grupy wutrisyranu to płeć męska. Większość pacjentów w obydwu grupach było rasy białej (>85%) i z ATTR-CM typu dzikiego (>87%). Zgodnie z klasyfikacją niewydolności serca wg NYHA, większość badanych stanowiły osoby w klasie II (88% w grupie wutrisyranu i 85% w grupie placebo). Zarówno pacjenci w klasach NYHA I, jak i III nie przekraczali 10% populacji w analizowanych grupach. Większość pacjentów w obu grupach badania zgodnie z klasyfikacją zaawansowania choroby wg National Amyloidosis Centre (NAC), charakteryzowała się dość dobrym rokowaniem, tj. wczesna choroba lub względnie dobrą funkcją serca (NAC 1: 58% w grupie wutrisyranu i 69% w grupie placebo). Początkowy, średni dystans przebyty w teście 6-minutowego marszu (6-MWT) wynosił 362,7 m w grupie wutrisyranu i o blisko 10 m więcej w grupie placebo (372,8 m). Wyjściowy, średni wynik w skali Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score (KCCQ-OS) wyniósł odpowiednio 70,3 pkt i 69,9 pkt w grupie wutrisyranu i placebo. Dane demograficzne pacjentów i podstawowe cechy choroby były podobne w obu grupach leczonych.

W RCT HELIOS-B **czas obserwacji wynosił 36 mies.**, a w przypadku śmiertelności z dowolnej przyczyny analiza obejmowała okres 42 mies..

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił tzw. **złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny i nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe¹** w okresie do 36 miesięcy. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły: zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 42 mies., zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6-MWT), zmiany jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ-OS) oraz zmiany klasy NYHA po 30 mies. w stosunku do wartości wyjściowej, profilu bezpieczeństwa (AEs). Punkty końcowe dot. m.in. czasu do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zgonu, zmiany poziomu NT-proBNP czy troponiny I były punktami eksploracyjnymi badania.

¹ Definiowane jako hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pilne wizyty z powodu niewydolności serca.

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie, istotne było przedstawienie wyników dot. monoterapii wutrisyranem w populacji pacjentów w klasach I i II oraz pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA oddzielnie. Obecnie w ramach programu lekowego B.162 refundowana jest terapia pacjentów w klasach NYHA I i II (komparator: tafamidis), natomiast w klasie NYHA III adekwatną interwencją jest placebo i standardowe/najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC).

Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy (zgon lub zdarzenia sercowo-naczyniowe)

W populacji monoterapii we wszystkich analizowanych klasach NYHA I do III włącznie, wykazano **statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu lub zdarzenia sercowo-naczyniowego) na korzyść wutrisyranu**, odpowiednio HR=0,67 (95%CI: 0,49; 0,93), p=0,02. Niższy odsetek pacjentów w grupie wutrisyranu doświadczył zdarzeń objętych ww. złożonym punktem końcowym (39 vs 53% w populacji monoterapii). Zgodnie z niżej przedstawionym wykresem krzywych Kaplana-Meiera, warto zauważyć widoczną separację krzywych po kilku miesiącach leczenia (ok. 6 mies.). Początkowo krzywe są bardzo do siebie zbliżone, co może być spowodowane opóźnionym efektem działania wutrisyranu związanym z jego mechanizmem modyfikującym przebieg choroby. Wczesne zdarzenia kliniczne są w dużej mierze determinowane zaawansowaniem choroby przed randomizacją, co ogranicza możliwość uchwycenia efektu leczenia w początkowym okresie obserwacji. **Efekt terapeutyczny pojawia się stopniowo, prowadząc do stopniowej separacji krzywych, i utrzymuje się w czasie.**

W podziale na poszczególne klasy czynnościowe NYHA, również zaobserwowano trend na korzyść wutrisyranu, jednak w przypadku **klasy NYHA III nie odnotowano istotnej statystycznie redukcji** (HR=0,31, 95%CI: 0,09; 1,02). Mimo to niższy odsetek pacjentów w podgrupie NYHA III stosujących monoterapię wutrisyranem doświadczyło zdarzeń objętych ww. złożonym punktem końcowym w stosunku do placebo (44 vs 78%).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli i na wykresie poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 6.1.1.

Tabela 7. Wyniki dla złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji otrzymującej monoterapię wutrisyranem vs placebo, wg klas NYHA, w RCT HELIOS-B

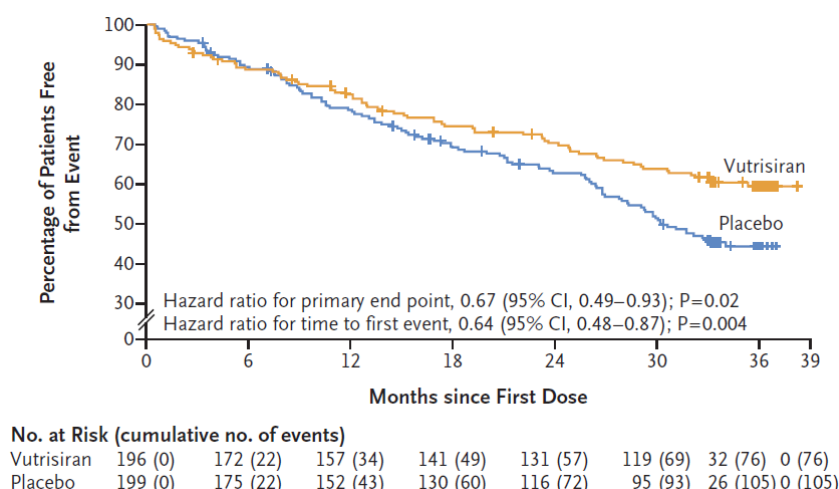
Klasa czynnościowa NYHA ^a	Złożony punkt końcowy (zgon lub zdarzenia sercowo-naczyniowe)		
	RCT HELIOS-B: populacja monoterapii		HR (95%CI)
	wutrisyran, n/N ^c (%)	placebo, n/N ^c (%)	
I	6/15 (40)	9/12 (75)	0,32 (0,12; 0,87)
II	66/172 (38)	82/169 (49)	0,79 (0,55; 1,12)
III	4/9 (44)	14/18 (78)	0,31 (0,09; 1,02)
I do III ^b	76/196 (39)	105/199 (53)	0,67 (0,49; 0,93)

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

a) Wyniki osobno dla poszczególnych klas czynnościowych NYHA pochodzą z publikacji Maurer 2025 i suplementu.

b) Wyniki z publikacji Fontana 2025.

c) N, definiowane jako liczebność całkowita populacji docelowej w poszczególnych klasach NYHA; n, liczba osób, u której wystąpiło ≥1 zdarzenie w zakresie danego punktu końcowego



Rysunek 1. Złożony punkt końcowy (zgon lub zdarzenia sercowo-naczyniowe) – krzywe Kaplana-Meiera (K-M) w RCT HELIOS-B

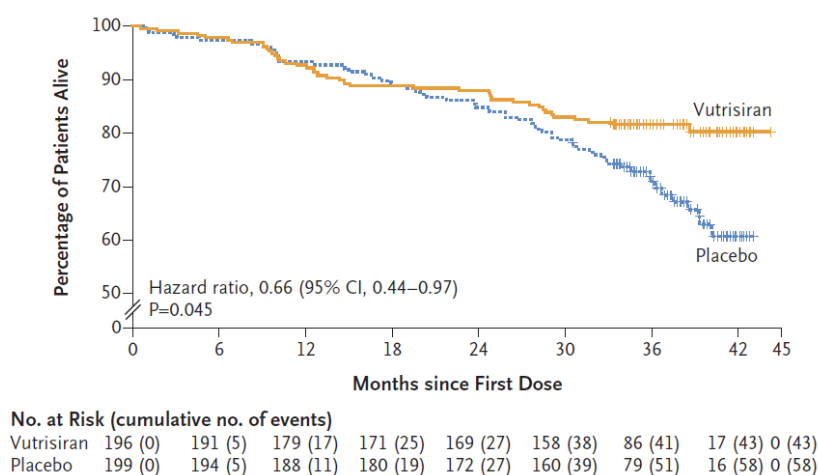
Wykres pochodzi z: Fontana 2025 (Fig. 1). Krzywe K-M zostały skorygowane względem wyjściowych cech nasilenia choroby z wykorzystaniem metody ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia. Znaczniki na wykresach oznaczają dane ocenzone.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcoweZgon z dowolnej przyczyny w ciągu 42 mies.

Drugorzędowy punkt końcowy dot. zgonów z dowolnej przyczyny do 42 mies. obserwacji przedstawiono celem poprawy precyzji oszacowania wpływu leczenia wutrisyranem na śmiertelność.

Zgodnie z wynikami RCT HELIOS-B, w populacji monoterapii bez podziału na podgrupy wg klas NYHA, leczenie wutrisyranem prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia śmiertelności vs placebo (HR=0,66; 95%CI: 0,44; 0,97; p=0,045). Zgodnie z opinią jednego z ankietowanych ekspertów redukcja ta jest również istotna klinicznie (MCID >20%).

Efekt terapeutyczny ujawnia się z opóźnieniem (ok. 12-18 mies.) i narasta w czasie, po czym po ok. 30 mies. odnotowuje się wyraźne spłaszczenie krzywej K-M, co może sugerować **ustabilizowanie/stopniowe wyciszenie** choroby u części pacjentów. Obserwowane opóźnione rozdzielanie krzywych przeżycia oraz ich częściowe nakładanie się w początkowym okresie obserwacji może wynikać z charakterystyki naturalnego przebiegu ATTR-CM oraz mechanizmu działania wutrisyranu. Wczesne zgony są w dużej mierze determinowane zaawansowaniem choroby przed randomizacją, natomiast efekt leczenia ujawnia się stopniowo w czasie, prowadząc do wyraźnej separacji krzywych w późniejszym okresie obserwacji. Szczegółowe informacje znajdują się na wykresie poniżej.



Rysunek 2. Zgony z dowolnej przyczyny – krzywe Kaplana-Meiera (K-M) w RCT HELIOS-B

Wykres pochodzi z: Fontana 2025 (Fig. 2). Krzywe K-M zostały skorygowane względem wyjściowych cech nasilenia choroby z wykorzystaniem metody ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia. Znaczniki na wykresach oznaczają dane ocenzurowane.

Wyniki RCT HELIOS-B wskazują, że w klasie NYHA III leczenie wutrisyranem skutkowało niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 42 mies. vs placebo, jednak wynik ten **nie osiągnął istotności statystycznej** (HR=0,19; 95%CI: 0,02; 1,63). Odnotowano jeden przypadek zgonu (1/9; 11%) w porównaniu do 7 w grupie kontrolnej (7/18; 39%).

W przypadku pozostałych klas NYHA I i II, współczynniki ryzyka HR w populacji monoterapii również **nie osiągnęły istotności statystycznej** pomimo większej liczby zgonów w grupie placebo (NYHA I: 20 vs 42%; NYHA II: 23 vs 27%).

Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6-MWT²)

Wśród pacjentów otrzymujących monoterapię niezależnie od klasy czynnościowej NYHA, po 30 mies. średnia zmiana obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LS) w stosunku do wartości początkowej w zakresie odległości pokonanej w 6-MWT wyniosła odpowiednio: -59,7 m w grupie wutrisyranu i -91,8 m w grupie placebo. Natomiast **średnia różnica (LSMD) między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła ponad 32 m** (LSMD=32,1; 95%CI: 14,0; 50,2; p<0,001).

W populacji monoterapii, w klasie NYHA III, po 30 miesiącach średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej w zakresie odległości pokonanej w 6-MWT wyniosła odpowiednio: -30,7 m w grupie wutrisyranu i -102,9 m w grupie placebo. **LSMD między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła ponad 72 m [LSMD=72,2; 95%CI: 2,7; 141,7; p=0,0711]. Wynik ten może sugerować znaczące spowolnienie progresji choroby**

² 6-MWT (6-Minute Walk Test) to test wysiłkowy, którego celem jest ocena dystansu, jaki pacjent jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut marszu na płaskiej, twardej nawierzchni. Test odzwierciedla funkcjonalną wydolność fizyczną pacjenta w chorobach serca i płuc, pozwala monitorować przebieg choroby i oceniać leczenie. Wynik porównuje się z normami populacyjnymi, które zależą od wieku, płci i wzrostu.

w bardziej zaawansowanej populacji, jaką jest klasa NYHA III, natomiast różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Szeroki przedział ufności (CI) może wskazywać na dużą zmienność i małą liczebność analizowanej podgrupy.

Jak podkreśla wnioskodawca, wartości MCID różnią się istotnie między badaniami i populacjami, a ich przeniesienie z chorób sercowo-płucnych do ATTR-CM jest obciążone wysoką niepewnością. Zaobserwowana różnica między grupami w RCT HELIOS-B w kontekście 6-MWT (populacja monoterapii: LSMD=32,1 m; populacja monoterapii – klasa NYHA III: LSMD=72,2 m) przekracza większość raportowanych wartości MCID w literaturze (szczególnie zakres 14-30,5 m, Bohannon 2016³ oraz ~30 m, Shoemaker 2013⁴), **co może sugerować klinicznie istotną przewagę wutrisyranu nad placebo.** Jednak ze względu na brak jednolitej wartości MCID, interpretacja ta wymaga ostrożności.

Zmiana jakości życia wg KCCQ-OS⁵

Wśród pacjentów otrzymujących monoterapię niezależnie od klasy czynnościowej NYHA, po 30 mies. średnia zmiana LS wyniku KCCQ-OS wyniosła odpowiednio: -10,8 pkt w grupie wutrisyranu vs -19,5 pkt w grupie placebo. **LSMD w zakresie jakości życia wg KCCQ-OS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 8,7 pkt (95%CI: 4,0; 13,4; p<0,001).** Różnica ta była istotna statystycznie.

W populacji monoterapii, **w klasie NYHA III, po 30 mies. średnia zmiana LS wyniku KCCQ-OS wyniosła -2,6 pkt w grupie wutrisyranu vs -20,1 pkt w grupie placebo. LSMD w zakresie jakości życia wg KCCQ-OS między grupą wutrisyranu a placebo wyniosła 17,5 pkt (95%CI: -3,0; 37,9; p=0,1325).** Wynik oszacowanej miary efektu, tj. LSMD, nie osiągnął istotności statystycznej.

Jak podkreśla wnioskodawca, badania dot. różnych przyczyn niewydolności serca wykazały, że zmiana o 5 pkt w punktacji KCCQ-OS jest zmianą klinicznie istotną (Spertus 2020). Podejście to pokrywa się ze stanowiskiem jednego z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. **Wyniki RCT HELIOS-B w zakresie zmiany jakości życia wg KCCQ-OS wskazują na potencjalnie klinicznie istotną poprawę** (spowolnienie pogorszenia jakości życia) **przy stosowaniu wutrisyranu vs placebo**, jednak należy pamiętać o braku istotności statystycznej w przypadku wyników dla populacji monoterapii w klasie NYHA III.

Zmiana klasy NYHA

Po 30 mies. wśród pacjentów otrzymujących monoterapię, **u 66% chorych w grupie wutrisyranu i u 56% w grupie placebo nastąpiła poprawa lub brak zmiany w klasie NYHA.** LSMD wyniosła 12,5 punktu procentowego (pp.; 95%CI: 2,7; 22,2; p=0,01).

Szczegółowe wyniki w zakresie ww. punktów końcowych, jak również eksploracyjnych punktów końcowych RCT HELIOS-B znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 6.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa: wutrisyran vs placebo (i leczenie standardowe)

Wyniki RCT HELIOS-B wskazują na **akceptowalny profil bezpieczeństwa wutrisyranu w populacji ogólnej** i porównywalny z placebo na tle leczenia standardowego, w ciągu 36 mies. obserwacji. W badaniu tym nie przedstawiono osobno danych dla populacji monoterapii.

Nie stwierdzono istotnie statystycznie wyższej częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych (AEs) w grupie wutrisyranu vs placebo. Z kolei wysoka częstość AEs ogółem w obu badanych grupach może wynikać z naturalnego przebiegu ATTR-CM, a nie toksyczności ocenianej technologii. Poważne AEs⁶ występowały u podobnego odsetka chorych w obu grupach (62% vs 67%; ang. serious adverse events).

³ W ramach opracowania Agencji OT.423.1.50.2023 istotność kliniczną wyników określono na podstawie publikacji Bohannon 2016, gdzie średnie wyjściowe wartości 6MWT wahały się od 295 m do 551 m. Na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy wykazali, że zmiana o 14 do 30,5 m może być klinicznie istotna w wielu grupach pacjentów.

⁴ Zgodnie z publikacją wskazaną przez wnioskodawcę Shoemaker 2013, w badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, wartość MCID dla 6-MWT została obliczona jako 30,1 m.

⁵ KCCQ-OS (Overall Summary score) to ogólny wynik kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire obejmujący kluczowe aspekty zdrowia i jakości życia pacjentów z kardiomiopatią, w tym: ograniczenia fizyczne, częstość i nasilenie objawów, stabilność objawów, jakość życia ogółem, ograniczenia społeczne. Wynik mieści się w zakresie 0-100, gdzie wyższa wartość oznacza lepszy stan zdrowia.

⁶ Poważne AEs definiowane jako zdarzenia, które doprowadziły do zgonu, zagrażały życiu, skutkowały hospitalizacją/ jej przedłużeniem, powodowały trwałą lub klinicznie istotną niepełnosprawność lub ograniczenie, stanowiły wrodzoną anomalię/wadę lub zostały ocenione przez badaczy jako ważne zdarzenia medyczne.

Ciężkie AEs⁷ (ang. severe adverse events) zaobserwowano u ok. 48% pacjentów w grupie wutrisyranu i ok. 59% w grupie placebo. Wyniki te wskazywały na **istotnie statystycznie niższą częstość występowania ww. ciężkich AEs w grupie wutrisyranu** (OR=0,65; 95%CI: 0,48; 0,89; p=0,0063).

Wśród AEs występujących u co najmniej u 15% pacjentów w obu ramionach RCT HELIOS-B, do najczęstszych należały niewydolność serca, migotanie przedsionków, COVID-19, dna moczanowa, duszność i upadki. **Jednak istotnie statystycznie niższą częstość występowania niewydolności serca i upadków odnotowano w grupie wutrisyranu** względem placebo (odpowiednio, OR=0,70; 95%CI: 0,51; 0,97, p=0,0314 oraz OR=0,56; 95%CI: 0,37; 0,84, p=0,0059).

Szczegółowe informacje uwzględnione na podstawie publikacji źródłowej Fontana 2025 znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Profil bezpieczeństwa wutrisyranu vs placebo w populacji ogólnej ATTR-CM wg RCT HELIOS-B

Zdarzenia niepożądane (AEs)		RCT HELIOS-B (populacja ogólna)		
		wutrisyran, N=326 n (%)	placebo, N=328 n (%)	wutrisyran vs placebo OR (95% CI), p
≥1 AEs ogółem		322 (99)	323 (98)	1,25 (0,33; 4,68), p = 0,7446
AEs występujące u ≥15% pacjentów w obu ramionach	niewydolność serca	101 (31)	128 (39)	0,70 (0,51; 0,97), p = 0,0314
	COVID-19	87 (27)	99 (30)	0,84 (0,60; 1,18), p = 0,3220
	migotanie przedsionków	69 (21)	68 (21)	1,03 (0,70; 1,50), p = 0,8915
	dna moczanowa	48 (15)	51 (15)	0,94 (0,61; 1,44), p = 0,7686
	duszność	43 (13)	51 (15)	0,83 (0,53; 1,28), p = 0,3904
	upadek	42 (13)	69 (21)	0,56 (0,37; 0,84), p = 0,0059
poważne AEs ogółem		201 (62)	220 (67)	0,79 (0,57; 1,09), p = 0,1484
ciężkie AEs ogółem		158 (48)	194 (59)	0,65 (0,48; 0,89), p = 0,0063
poważne AEs występujące u ≥5% pacjentów w co najmniej 1 z grup	niewydolność serca	38 (12)	57 (17)	0,63 (0,40; 0,98), p = 0,0390
	migotanie przedsionków	26 (8)	20 (6)	1,33 (0,73; 2,44), p = 0,3491
	ostra niewydolność serca	13 (4)	18 (5)	0,72 (0,34; 1,49), p = 0,3686
AEs ze strony serca		227 (70)	242 (74)	0,81 (0,58; 1,15), p = 0,2392
poważne AEs ze strony serca		116 (36)	124 (38)	0,91 (0,66; 1,25), p = 0,5556
AEs prowadzące do przerwania leczenia		10 (3)	13 (4)	0,77 (0,33; 1,77), p = 0,5351
AEs prowadzące do zgonu ^a		49 (15)	63 (19)	0,74 (0,49; 1,12), p = 0,1572

a) Wszystkie śmiertelne, ciężkie AEs zostały opisane, niezależnie od klasyfikacji jako nagłe. Zgony, które wystąpiły po ostatniej wizycie kontrolnej w ramach badania lub po dacie odcięcia danych, nie zostały uwzględnione.

Ponadto, **zgodnie z ChPL Amvuttra** do częstych⁸ działań niepożądanych wutrisyranu należały: **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** (głównie siniaki, rumień, ból, świąd i ocieplenie skóry; o charakterze łagodnym i przejściowym); łagodne **zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)** lub stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi (ALP).

⁷ Ciężkie AEs to zdarzenia wymagające istotnej interwencji, znacznie ograniczające funkcjonowanie lub potencjalnie zagrażające życiu.

⁸ Zgodnie z ChPL Amvuttra: kategoria „często” definiowana jako ≥1/100 do <1/10.

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa: wutrisyran vs tafamidis

W związku z istotnymi różnicami w zakresie charakterystyki populacji i w projektach badań dla wnioskowanej technologii – RCT HELIOS-B (Fontana 2025) oraz dla tafamidisu – RCT ATTR-ACT (Maurer 2018), wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia rzetelnego porównania pośredniego z zastosowaniem danych z ww. badań. Przedstawiono natomiast jakościowe zestawienie danych z obu badań (szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.2). Jak wskazuje wnioskodawca, zarówno w przypadku wutrisyranu, jak i tafamidisu wyniki badań klinicznych wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo, jednak zgodnie z powyższym wnioskodawca nie przedstawił żadnego wiarygodnego porównania dla ww. technologii lekowych.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z wykorzystaniem indywidualnych danych pacjentów z RCT HELIOS-B oraz danych zagregowanych z ATTR-ACT,

9

4.2.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa: opracowania wtórne

Na podstawie włączonych do AKL wnioskodawcy opracowań wtórnych (ICER 2024, Hellenbart 2025, Prata 2025, Autherith 2025, Antonopoulos 2025, Facin 2025, Piragine 2025 i raportu NICE 2025) stwierdzono, że wutrisyran jest skuteczną opcją terapeutyczną w ATTR-CM, przynosząc korzyści w zakresie redukcji śmiertelności, zdarzeń sercowo-naczyniowych, poprawy jakości życia i parametrów funkcjonalnych, przy jednoczesnym profilu bezpieczeństwa porównywalnym z placebo.

Wspomniane opracowania wtórne podkreślają, że **zarówno wutrisyran (terapia wyciszająca ekspresję TTR), jak i stabilizatory TTR (tafamidis, akoramidis) zapewniają istotne klinicznie korzyści w leczeniu ATTR-CM, szczególnie w dłuższej perspektywie czasowej.** Jednocześnie **brak jest jednoznacznych dowodów na wyższość którejkolwiek z tych terapii w analizach pośrednich**, a interpretacja różnic między nimi powinna uwzględniać heterogeniczność populacji badanych oraz możliwość stosowania terapii skojarzonej w części badań.

Z uwagi na brak uwzględnienia przez wnioskodawcę potencjalnego komparatora w postaci akoramidisu oraz niejasne wyniki w kontekście porównania z tafamidisem, analitycy Agencji, w ślad za wnioskodawcą, przedstawili poniżej wyniki najbardziej aktualnej metaanalizy sieciowej Aimo 2025 w celu uzupełnienia o dostępne dowody pośrednie.

Metaanaliza sieciowa Aimo 2025

Metaanaliza sieciowa (NMA) Aimo 2025 oparta na czterech badaniach fazy III (ATTR-ACT dla tafamidisu, ATTRIBUTE-CM dla akoramidisu, APOLLO-B dla patisyranu, HELIOS-B dla wutrisyranu) stanowiła pośrednie porównanie efektów terapeutycznych celowanych terapii ATTR-CM, w zakresie zmiany parametrów klinicznych, funkcjonalnych oraz jakości życia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe stanowiły zmiany w dystansie 6-MWT oraz punktacji KCCQ-OS. Wyniki w zakresie analizowanych punktów końcowych ekstrahowano z ww. badań dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. 30 mies. dla ATTR-ACT, ATTRIBUTE-CM i HE-LIOS-B oraz 12 mies. dla APOLLO-B).

W ramach AWA opisano wyniki jedynie dla porównań wutrisyranu w monoterapii z tafamidisem oraz potencjalnym komparatorem – akoramidisem.

Wutrisyran vs tafamidis

Wyniki NMA Aimo 2025 wskazują, że zarówno wutrisyran w monoterapii, jak i tafamidis były istotnie skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizację sercowo-naczyniową (odpowiednio HR=0,74; 95%CrI: 0,58; 0,91 i HR=0,69; 95%CrI: 0,53; 0,88).

W porównaniu pośrednim między **wutrisyranem w monoterapii a tafamidisem nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu/hospitalizacji (HR=0,95; 95%CrI: 0,67; 1,31)**, co wskazuje na brak dowodów na przewagę którejkolwiek z nich w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego.

Z kolei w zakresie drugorzędowych punktów końcowych dot. wydolności fizycznej (6-MWT) i jakości życia (KCCQ-OS), tafamidis wykazuje istotnie większą korzyść niż wutrisyran w monoterapii w zakresie 6-MWT (różnica bezwzględna 27 m), natomiast w zakresie poprawy jakości życia nie wykazano jednoznacznej, istotnej przewagi tafamidisu nad wutrisyranem w monoterapii.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 23.1.2.

Należy podkreślić istotne ograniczenia wynikające z heterogeniczności badań włączonych do analizy (HELIOS-B vs ATTR-ACT), w tym różnice w ciężkości choroby, projektach badań, czasie obserwacji oraz stosowaniu terapii w tle, które mogą naruszać założenie porównywalności populacji. W konsekwencji wyniki porównań pośrednich, w szczególności dla wutrisyranu vs tafamidisu, obarczone są znaczną niepewnością.

Mając powyższe na uwadze, odstąpienie od przeprowadzenia porównania pośredniego np. metodą Buchera przez wnioskodawcę może być uznane za podejście bardziej konserwatywne metodologicznie.

Wutrisyran vs akoramidis

NMA Aimo 2025 wykazała, że zarówno wutrisyran, jak i akoramidis były skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizację sercowo-naczyniową, przy czym dla akoramidisu obserwowano jedynie korzystny trend w kierunku skuteczności (HR=0,76;

95%CrI: 0,56; 1,03), natomiast dla wutrisyranu (w szczególności w monoterapii) istotną redukcję ryzyka (HR=0,74; 95% CrI: 0,58; 0,91).

W porównaniu pośrednim między wutrisyranem w monoterapii a akoramidisem nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności (HR=0,99; 95%CrI: 0,66; 1,41), co wskazuje na brak dowodów na przewagę którejkolwiek z nich w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. Podobne wyniki uzyskano w analizie wrażliwości (z wyłączeniem ATTR-ACT), gdzie również nie wykazano różnic między wutrisyranem a akoramidisem, choć oba leki utrzymywały korzystny efekt względem placebo.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych dot. wydolności fizycznej (6-MWT) i jakości życia (KCCQ-OS), różnice między wutrisyranem a akoramidisem były niewielkie i nieistotne (CrI obejmujące 0), co może wskazywać na brak dowodów na przewagę którejkolwiek z terapii mimo różnic kierunkowych.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 23.1.2.

W porównaniu do analiz obejmujących tafamidis, heterogeniczność między badaniami dotyczącymi wutrisyranu (HELIOS-B) i akoramidisu (ATTRIBUTE-CM) jest mniejsza, co wynika z bardziej zbliżonych charakterystyk populacji oraz czasu obserwacji. Jednak istotnym ograniczeniem pozostaje stosowanie tafamidisu w terapii tła w obu badaniach oraz brak bezpośrednich porównań, co może ograniczać wiarygodność wyników porównań. Dlatego też wynik tego porównania należy interpretować z ostrożnością, chociaż poziom niepewności wydaje się być niższy niż w przypadku porównania wutrisyranu z tafamidisem.

Tabela 10. Wyniki NMA Aim0 2025: porównanie pośrednie terapii celowanych w zakresie złożonego punktu końcowego (zgon z dowolnej przyczyny / hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych)

tafamidis					
0,95 (0,67; 1,31)	wutrisyran (monoterapia)				
0,92 (0,61; 1,34)	0,99 (0,66; 1,41)	akoramidis			
0,88 (0,64; 1,18)	0,93 (0,70; 1,22)	0,97 (0,67; 1,36)	wutrisyran		
0,77 (0,53; 1,07)	0,82 (0,58; 1,12)	0,85 (0,57; 1,24)	0,89 (0,65; 1,18)	patisyran	
0,69 (0,53; 0,88)	0,74 (0,58; 0,91)	0,76 (0,56; 1,03)	0,79 (0,66; 0,94)	0,91 (0,71; 1,15)	placebo

Wartości wyrażone jako HR (95% CrI).

Pogrubioną czcionką oznaczono istotne wyniki dla porównania analizowanych technologii, w tym wutrisyranu w monoterapii z placebo.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności objęcia produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) finansowaniem w ramach programu lekowego B.162, w leczeniu pacjentów od 18 roku życia z ATTR-CM (typu dzikiego bądź dziedzicznej) z niewydolnością serca w klasach czynnościowych NYHA I–III.

Wnioskodawca w przedstawionych analizach wykorzystał technikę analizy użyteczności kosztów (CUA). W ramach analizy wnioskodawca porównał stosowanie wutrisyranu i tafamidisu w klasach czynnościowych NYHA I–II oraz wutrisyranu i standardowe/najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) w klasie czynnościowej NYHA III. Przyjęto perspektywę NFZ oraz perspektywę wspólną (z uwagi na różne progi odpłatności dla leków uwzględnionych w BSC, perspektywy te nie są tożsame) oraz [REDAKTOWANO] horyzont czasowy. Czas trwania jednego cyklu wynosi trzy miesiące. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Schemat modelu wykorzystanego w analizie CUA wnioskodawcy zaprezentowano poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy uwzględniony w CUA

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

[REDAKTOWANO].
W przedstawionych analizach uwzględniono m.in. koszty leków i ich podania w ramach programu lekowego, koszty AEs, diagnostyki i monitorowania pacjenta, opieki terminalnej. Użyteczności stanów zdrowia w CUA oszacowano na podstawie [REDAKTOWANO]

5.1.3. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej w klasach I-II NYHA

Parametr	wutrisyran	tafamidis
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		10 201 617
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		10 204 147
Z RSS		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej w klasie III NYHA

Parametr	wutrisyran	BSC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		3 826 357
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		3 845 063
Z RSS		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		

Parametr	wutrisyran	BSC
Koszt inkrementalny [zł]	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wutrisyranu w porównaniu z tafamidisem i BSC, jest

Wartość ICUR w wariancie bez zastosowanego RSS w populacji uwzględniającej chorych w klasach czynnościowych NYHA I-II wynosiły 10,2 mln zł/QALY oraz 3,97 mln zł/QALY w klasie czynnościowej NYHA III zarówno w perspektywie NFZ i wspólnej.

W wariancie z RSS w populacji uwzględniającej chorych w klasach czynnościowych NYHA I-II ICUR wyniósł ■ w perspektywie NFZ i wspólnej, natomiast w klasie czynnościowej NYHA III ICUR wyniósł ■ oraz ■ odpowiednio w perspektywie NFZ i wspólnej.

5.1.4. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca błędnie oszacował ceny progowe wutrisyranu, ■

W związku z czym analitycy Agencji przedstawili ceny, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla porównania z tafamidisem w klasach czynnościowych NYHA I-II oraz BSC w klasie czynnościowej NYHA III, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wyniki oszacowań analityków Agencji zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ceny progowe za opakowanie leku Amvuttra [zł]

Populacja	CZN bez RSS	CZN z RSS
Perspektywa NFZ		
Klasa czynnościowa NYHA I-II	■	■
Klasa czynnościowa NYHA III	■	■
Perspektywa wspólna		
Klasa czynnościowa NYHA I-II	■	■
Klasa czynnościowa NYHA III	■	■

* obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami dla populacji w klasach czynnościowych NYHA I-II (tafamidis) oraz III (BSC), zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca przedstawia RCT HELIOS-B dla porównania monoterapii wutrisyranem vs placebo (w tym leczenie standardowe) w poszczególnych klasach NYHA, ale w przypadku porównania ww. technologii w klasie NYHA III nie odnotowano istotnej statystycznie przewagi w żadnym z analizowanych punktów końcowych. ■

Zgodnie z obliczeniami Agencji CZN leku Amvuttra obliczona zgodnie z art. 13 UoR dla populacji w klasach czynnościowych NYHA I-II (tafamidis) wynosi ■ dla perspektywy NFZ i wspólnej oraz w klasie czynnościowej NYHA III (BSC) ■ i ■ odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej. Obliczenia obejmują koszt produktu leczniczego oraz koszt jego podania.

5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie scenariuszowej przetestowano m.in.

. Jednokierunkowa analiza wrażliwości w formie wykresów tornado uwzględniała m. in. zmienność parametrów dotyczących zużycia zasobów, użyteczności i krzywych przeżycia.

5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	horyzont dożywotni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- [redacted]
- konieczność stosowania różnych komparatorów w zależności od klasy NYHA (tafamidis dla NYHA I-II, placebo/leczenie standardowe dla NYHA III), co wymaga prowadzenia oddzielnych analiz i utrudnia spójność wnioskowania.

Dodatkowo analitycy Agencji wskazują następujące ograniczenia:

- [redacted]
- brak uwzględnienia jako potencjalnego komparatora produktu leczniczego Beyontra (akoramidis) zgodnie z prośbą Agencji zawartą w piśmie nr OTAP.4131.1.2026.4.AM z dnia 2 kwietnia 2026 r.;
- [redacted]
- użyteczności uwzględnione w analizie nie są dostosowane do warunków polskich.

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z pozytywną warunkową rekomendacją Prezesa Agencji dla leku Beyontra (akoramidis), analitycy Agencji zwrócili się do wnioskodawcy z prośbą o uwzględnienie w analizach zarówno tafamidisu, jak i akoramidisu z uwagi na ich zbliżony mechanizm działania. Jednak wnioskodawca nie przedstawił stosownych analiz w tym zakresie. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne celem przedstawienia analizy konsekwencji-kosztów (CCA). Z uwagi na fakt, że wutrisyran może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego obliczenia uwzględniają koszt każdorazowego podania leku przez wykwalifikowany personel medyczny. Obliczenia Agencji wskazują na [redacted], natomiast estymata punktowa (HR=0,99) nie wskazuje na istotny trend na korzyść którejkolwiek z technologii, a szeroki przedział niepewności uniemożliwia jednoznaczną interpretację wyników. Wyniki obliczeń Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki CCA dla porównania wutrisyran vs akoramidis w rocznym horyzoncie czasowym

Parametr	wutrisyran		akoramidis
	bez RSS	z RSS	z RSS
Koszt produktu [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania [zł]	765,76		0,00
Zgon z dowolnej przyczyny / hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, HR (95% CrI)	0,99 (0,66; 1,41)		
Sposób podania (postać farmaceutyczna)	podanie podskórne (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce)		podanie doustne (tabletki powlekane)
Dawkowanie	1 wstrzyknięcie co 3 miesiące		2 tabl. 2 x dziennie

HR, współczynnik hazardu (wartość HR=1 oznacza brak różnicy między grupami, HR>1 wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie badanej technologii, natomiast HR<1 sugeruje zmniejszone ryzyko na korzyść badanej technologii).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2026-2027.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego w klasie I-III NYHA.

Udziały w rynku

Struktura modelu

Założono miesięczny cykl włączania pacjentów do leczenia oraz

rodzaju leczenia progresja do klasy NYHA IV skutkuje wykluczeniem z leczenia. Niezależnie od

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty uznane za różnicujące, tj. koszty: porównywanych leków oraz ich podania, najlepszej terapii podtrzymującej, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania terapii, leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	223-1831	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	6	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**		

*pacjenci otrzymujący wutrisyran w ramach programu B.170. „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtretynowej (ICD-10: E85.1)” – stan na koniec roku 2025

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa płatnika publicznego (wariant podstawowy) – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący					
Scenariusz nowy					
Koszty inkrementalne					
Koszty sumaryczne					

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Amvuttra w wariantcie podstawowym spowoduje w perspektywie płatnika publicznego [REDAKTOWANE], a w wariantcie bez RSS [REDAKTOWANE] obowiązywania decyzji.

Wyniki obliczeń wariantu podstawowego przeprowadzonych z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdziale 3.2 BIA wnioskodawcy. Ponoszone koszty inkrementalne są zbliżone dla obu perspektyw.

Minimalny/maksymalny wariant analizy podstawowej

Skrajne warianty analizy wpływu na budżet oszacowano na podstawie założeń dot. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przyjęte przez wnioskodawcę wartości zmienianych parametrów oraz liczebność pacjentów w populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Założenia dot. liczebności populacji docelowej w wariantach skrajnych

Wariant	Parametr	Wartość	Źródło danych	Liczba pacjentów leczonych wutrisyranem	
				I rok	II rok
minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, w wariantach minimalnym oraz maksymalnym, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa płatnika publicznego) – wariant podstawowy i warianty skrajne [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wutrisyranu w scenariuszu nowym				
Minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Podstawowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty inkrementalne				
Minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Podstawowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Refundacja wutrisyranu z uwzględnieniem proponowanego RSS spowoduje [REDAKTOWANE]

Wyniki obliczeń dla wariantów skrajnych przeprowadzonych z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdziałach 3.3.1 i 3.3.2 BIA wnioskodawcy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przedstawił właściwej analizy wrażliwości, uwzględniając poza scenariuszami skrajnymi jeden dodatkowy scenariusz, zakładający

. W opisanym wariancie pozytywna decyzja refundacyjna z perspektywy płatnika publicznego będzie wiązała się

Szczegółowy opis powyższego scenariusza oraz wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdziałach 2.5.4. i 3.3.3. BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	W analizie wpływu na budżet nie wskazano liczby refundowanych w każdym roku analizy opakowań. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia, zgodnie z którymi deklarowana wielkość dostaw pokrywa prognozowane w analizie zużycie leku.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

„Z uwagi na rozbieżności w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia tafamidisem i wutrisyranem, konieczne było uwzględnienie w oszacowaniu struktury klas czynnościowych NYHA, którą zaczerpnięto z polskiego badania obserwacyjnego. Dodatkowo, w celu precyzyjnego określenia sytuacji klinicznej chorych oraz zmian liczebności populacji w trakcie trwania analizy, pod uwagę wzięto progresję choroby mającą miejsce podczas stosowania leczenia celowanego. Dane dotyczące odsetka progresji wśród pacjentów obecnie leczonych w programie lekowym oraz struktury udziałów w rynku, oparto na informacjach pozyskanych z ankiet eksperckich”.

Komentarz analityków Agencji

W modelu BIA uwzględniono

W proponowanej przez MZ treści programu lekowego możliwa jest zmiana leku w przypadku wystąpienia nietolerancji lub działań niepożądanych.

Wnioskodawca nie przeprowadził właściwej analizy wrażliwości –

W przedłożonej analizie nie wskazano jasno ograniczeń przeprowadzonej analizy (poza wskazaniem różnic w kryteriach włączenia do leczenia wutrisyranem i tafamidisem) oraz nie poddano dyskusji uzyskanych wyników.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy pozyskali dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów z przypisanym kodem ICD-10 E85, w tym korzystających z programu lekowego B.162 od jego uruchomienia w 2024 roku. Z uwagi na różnice w porównaniu do liczby pacjentów przyjętej przez wnioskodawcę, możliwe błędy w raportowaniu i kodowaniu przypadków do obliczeń własnych wykorzystano dane uwzględnione w analizach wnioskodawcy, uznając je za bardziej precyzyjne i aktualne.

Analitycy sprawdzili aktualność przyjętych przez wnioskodawcę [redacted].
Przeprowadzili także obliczenia [redacted].
[redacted] – wyniki nie odbiegały istotnie od wyników wnioskodawcy.

[redacted]

W modelu uwzględniono ponadto uśrednione udziały rynkowe wutrisyranu w klasach NYHA I-II (28%) oraz NYHA III (80%) wskazane przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, odnosząc je także do [redacted]. Należy zaznaczyć, że eksperci wskazywali udziały bez wyróżnienia stopnia przejęcia rynku w pierwszym i drugim roku analizy.

[redacted]

[redacted] odnaleziono w bazie Statystyki 2024 NFZ. Nie zmieniano [redacted] oraz innych parametrów modelu.

Wyniki oszacowań własnych przedstawiono w tabeli poniżej. [redacted]

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia Agencji uwzględniające [redacted] oraz udziały rynkowe wskazane przez ekspertów, wariant podstawowy oraz skrajne [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wutrisyranu w scenariuszu nowym				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W procesie przygotowywania raportu otrzymano **ogólną uwagę** do projektu programu lekowego od prof. Jarosława Gorącego – Konsultanta Wojewódzkiego w dz. kardiologii. Ekspert zwraca uwagę, że wymagana **przy kwalifikacji do programu lekowego** B.162 konsultacja neurologiczna wydłuża proces włączania do leczenia – nie każdy ośrodek realizujący program współpracuje z neurologiem, szczególnie z doświadczeniem w leczeniu ATTR. Konsultant rekomenduje dodanie **zapisu o przeprowadzeniu konsultacji neurologicznej, jeśli istnieją do niej kliniczne wskazania lub wdrożenie telekonsultacji**.

Warto również podkreślić **stanowisko organizacji pacjenckiej**, tj. Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi „Serce na Banacha”, reprezentowanej przez prezesa Marcina Rucińskiego. Pacjenci wskazują, że mimo korzyści terapii wutrisyranem, jej stosowanie wiąże się z wyzwaniem, przede wszystkim **ograniczonym dostępem wynikającym z restrykcyjnych kryteriów kwalifikacji**. Dodatkowo obciążeniem jest **konieczność intensywnego monitorowania leczenia oraz częstych wizyt kontrolnych**. Zwracana jest także uwaga na obawy dotyczące bezpieczeństwa i długoterminowych efektów terapii, a także niedostateczną świadomość wśród pacjentów i części środowiska medycznego, co może spowalniać wdrażanie leczenia.

7.1. Odpowiedzi na dodatkowe pytania Ministerstwa Zdrowia

Ankietowanych ekspertów klinicznych poproszono dodatkowo o ocenę zasadności wskazanych przez Ministerstwo Zdrowia zapisów programu lekowego, tj.:

- **implementacji dodatkowego kryterium kwalifikacji dla wutrisyranu dot. wymaganego poziomu NT-proBNP;**
- **implementacji ogólnego zapisu o możliwości leczenia amyloidozy jedynie w monoterapii;**
- **usunięcia z kryteriów włączenia do programu punktu 3) „przeszczepienie serca lub wątroby”.**

Odpowiedzi otrzymano od 4 ekspertów klinicznych, tj. Konsultanta Krajowego (KK) w dz. kardiologii – prof. Waldemara Banasiaka i Konsultantów Wojewódzkich (KW) – prof. Jarosława Gorącego i prof. Grzegorza Grzeška oraz ankietowanego profesora nauk medycznych specjalizującego się w leczeniu kardiomiopatii. Stanowiska ekspertów dotyczące poszczególnych zapisów przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1.1. Zapis programu dot. stężenia NT-proBNP

Proponowany zapis zgodny z kryteriami w badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii lekowej to: „*Stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP):*”

- *>300 pg/mL i 600 pg/mL i <8500 pg/mL – dla pacjentów bez migotania przedsionków,*
- *>600 pg/mL i <8500 pg/mL – dla pacjentów z migotaniem przedsionków.”*

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zasadności kryterium kwalifikacyjnego opartego na poziomie NT-proBNP są **niejednoznaczne**. Część specjalistów (w tym KK – prof. Banasiak i KW – prof. Grzešek) uznaje je za zasadne i poparte danymi klinicznymi (m.in. HELIOS-B), wskazując na jego wartość prognostyczną i użyteczność w identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia. Jednocześnie inni eksperci kwestionują to podejście, podkreślając dużą zmienność poziomu NT-proBNP zależną od wielu czynników oraz ryzyko wykluczenia pacjentów we wczesnym stadium choroby lub przy nieadekwatnym odzwierciedleniu stanu klinicznego. Wskazują, że parametr ten powinien raczej służyć monitorowaniu niż kwalifikacji do terapii.

Zgodnie z wytycznymi ACC 2025 stężenie NT-proBNP ≥ 8500 pg/ml stanowi jeden z objawów zaawansowania ATTR-CM w stopniu prawdopodobnie wykluczającym zasadność stosowania terapii modyfikującej przebieg choroby.

Kryterium uwzględniające stężenie NT-proBNP w ocenianym obecnie projekcie programu brzmi: „1) *klasa czynnościowa NYHA I-II lub NYHA III z amyloidozą ATTR wyłącznie w stadium zaawansowania zgodnie z klasyfikacją NAC:*”

- *NAC 1 tj. NT-proBNP ≤ 3000 ng/L ORAZ eGFR ≥ 45 ml/min albo*
- *NAC 2 tj. NT-proBNP > 3000 pg/mL ALBO eGFR < 45 mL/min/1,73 m².*

Nie dopuszcza się pacjentów w stadium 3 NAC tj. NT-proBNP > 3000 pg/mL ORAZ eGFR < 45 mL/min/1,73 m²”.

Wspomniany zapis programu lekowego stanowi istotną modyfikację względem kryteriów w badaniu rejestracyjnym i wprowadza podejście bardziej złożone (klasyfikacja NYHA + klasyfikacja NAC z uwzględnieniem NT-proBNP oraz eGFR). Trzeba zaznaczyć, że w ocenianym obecnie projekcie programu ww. kryterium uwzględniające stężenie NT-proBNP nie odnosi się bezpośrednio do migotania przedsionków, które w badaniu rejestracyjnym wutrisyranu wpływało na interpretację NT-proBNP. Jak również ww. kryterium odchodzi od górnego progu 8500 pg/mL, który w badaniu ograniczał populację o bardzo zaawansowanej chorobie. Z kolei dodanie NAC (NT-proBNP + eGFR) pozwala uwzględnić istotny prognostycznie aspekt nerkowy oraz możliwe lepiej stratyfikować zaawansowanie choroby niż sam NT-proBNP. Oceniane kryterium może lepiej odzwierciedlać kliniczne zaawansowanie choroby (dodanie NAC) i jest bardziej kompleksowe niż proponowane kryteria z samego badania rejestracyjnego. Jednak mając na uwadze powyższe **warto rozważyć: doprecyzowanie progów (w tym spójność jednostek i zakresów), utrzymanie górnego limitu NT-proBNP (np. 8500 pg/mL) lub uzasadnienie jego braku.**

7.1.2. Zapis programu dot. monoterapii

Eksperci ankietowani przez Agencję **nie są zgodni** co do zasadności ogólnego zapisu programu o możliwości leczenia amyloidozy jedynie w monoterapii.

W opinii Konsultanta Krajowego w dz. kardiologii – prof. Banasiaka, nie ma danych pozwalających zweryfikować zasadność prowadzenia w ramach programu lekowego wyłącznie monoterapii. Z kolei Konsultant Wojewódzki w ww. dziedzinie – prof. Gorący wskazuje, że proponowany zapis należy poddać dyskusji. Wśród argumentów za politerapią wymienia komplementarność mechanizmów działania leków (hamowanie produkcji transtyretyny oraz stabilizacja tetrametru transtyretyny), a wśród argumentów przeciw – wysokie koszty terapii łączonej, utrudnioną kontrolę efektywności i bezpieczeństwa leczenia oraz niską liczbę badań i danych zgodnych z EBM.

Pozostali ankietowani eksperci są za pozostawieniem proponowanego zapisu podkreślając brak istotnych danych w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności terapii skojarzonych (tj. np. tafamidis + wutrisyran), jednocześnie Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii i farmakologii klinicznej – prof. Grześk zaznacza, że w przyszłości może być zasadne rozważenie terapii sekwencyjnej lub skojarzonej.

Konsultant Krajowy w dz. kardiologii zgłosił dodatkowo błąd leksykalny w aktualnym zapisie dot. monoterapii, sugerując zmianę wyrażenia „dedykowany amyloidozie” na „przeznaczony do leczenia chorych z amyloidozą”. W przypadku pozostawienia zdania o monoterapii, proponowany zapis brzmiałby: „W ramach programów lekowych przeznaczonych do leczenia chorych z amyloidozą transtyretynową finansuje się terapię jednym lekiem (monoterapia)”.

Z kolei wnioskodawca, poproszony o dodatkowe stanowisko w tym zakresie w ramach uzupełnień wymagań minimalnych, podkreśla, że **zakłada stosowanie wutrisyranu wyłącznie w monoterapii**, co uzasadnia względami klinicznymi i ekonomicznymi. Choć dostępne dane sugerują potencjalną korzyść z terapii skojarzonej (stabilizator TTR + lek wyciszający), wyniki badań są niespójne i niepotwierdzone w analizach wieloczynnikowych, a brak RCT ogranicza ich wiarygodność. Dodatkowo terapia skojarzona cechuje się bardzo niskim prawdopodobieństwem opłacalności kosztowej. W konsekwencji obecny poziom dowodów nie uzasadnia jej uwzględnienia w programie lekowym.

7.1.3. Zapis programu dot. przeszczepienia serca lub wątroby

Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych dotyczące zasadności wykluczania pacjentów po przeszczepieniu serca i/lub wątroby z leczenia wutrisyranem w ramach programu lekowego są **rozbieżne**.

Część ekspertów (w tym KK oraz inny ankietowany profesor specjalizujący się w leczeniu kardiomiopatii) opowiada się **za usunięciem tego kryterium**, wskazując m.in. na możliwość nawrotu choroby i potencjalne korzyści terapii RNAi. Jednocześnie podkreślane są istotne ograniczenia dowodowe – brak RCT oraz możliwe interakcje (np. z immunosupresją).

Pozostali eksperci **rekomendują podejście ostrożne**: utrzymanie kryterium lub jego rewizję, z ewentualnym dopuszczeniem leczenia w tej grupie wyłącznie w trybie indywidualnej kwalifikacji („case-by-case”), ze względu na ograniczone dane kliniczne.

Trzeba podkreślić, że rozważane usunięcie kryterium wyłączenia pacjentów po przeszczepach (serca lub wątroby) w programie lekowym dotyczy zarówno wutrisyranu, jak i aktualnie tafamidisu. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z ChPL Vyndaqel (tafamidis), ze względu na brak odpowiednich danych, należy przerwać stosowanie tafamidisu po przeszczepieniu narządu, natomiast w badaniu rejestracyjnym dla wutrisyranu

(HELIOS-B) - przeszczep serca i wszczepienie urządzenia wspomagającego lewą komorę były traktowane jako zgon. Natomiast w przypadku badań dla tafamidisu w kryteriach wyłączenia z badania uwzględniono przebyty przeszczep wątroby/serca oraz urządzenie wspomagające pracę serca. Większość wytycznych klinicznych, w tym polskie wytyczne kliniczne (PTK 2023) nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania terapii wutrisyranem lub tafamidsem u pacjentów po transplantacji. Tylko portugalskie wytyczne SPC 2025 wskazują, że u pacjentów z amyloidozą ATTRv, po ortotopowym przeszczepieniu wątroby, u których występują objawy zajęcia serca lub progresja choroby, można rozważyć stosowanie terapii celowanej.

Jedynie kanadyjskie wytyczne refundacyjne (CDA-AMC 2026) podkreślają, że terapię wutrisyranem należy zakończyć m.in. u pacjentów przechodzących przeszczep serca lub wątroby, lub którym wszczepiono mechaniczne urządzenie wspomagające pracę serca.

Mając na uwadze ww. nieścisłości oraz podzielone opinie ekspertów klinicznych oraz ze względu na zróżnicowane postępowanie kliniczne w zależności od formy ATTR-CM, **warto rozważyć by decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu po przeszczepie serca/wątroby była podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem sytuacji klinicznej pacjenta.** Analitycy Agencji zwracają również uwagę na zasadność rozważenia ujednolicenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (brak przeszczepu serca lub wątroby w wywiadzie) z ww. kryterium wyłączenia z programu.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Amvuttra (wutrisyran) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/>
- Norwegia - <https://www.nyemetoder.no/>
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.05.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Amvuttra* oraz *wutrisyran*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów, tj. jedną pozytywną rekomendację francuską HAS 2026; trzy warunkowo pozytywne rekomendacje – angielską NICE 2025, niderlandzką ZN 2025, kanadyjską CDA-AMC 2026 oraz dwie negatywne – hiszpańską CIMP 2025 i duńską Medicinrådet 2026, niemiecką opinię G-Ba 2026 dot. braku dodatkowej korzyści klinicznej wutrisyranu. Wszystkie odnalezione rekomendacje i dokumenty dotyczyły zarówno chorych z ATTRwt-CM, jak i ATTRv-CM (z wyjątkiem Medicinrådet 2026, gdzie nie wyróżniono podtypów choroby).

Pozytywne rekomendacje uzasadniono skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa wutrisyranu zbliżonymi do tafamidisu i/lub akoramidisu oraz częściowym zaspokojeniem potrzeby medycznej. Wszystkie odnalezione rekomendacje poza dokumentem HAS 2026 uzależniały finansowanie wutrisyranu od uściślenia kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia oraz utrzymania wysokości kosztów leku lub zastosowania mechanizmów ich obniżania. Negatywne rekomendacje CIMP 2025 i Medicinrådet 2026 wydano z uwagi na niekorzystny stosunek kosztów wutrisyranu do efektów leczenia i dostępność technologii alternatywnych.

Odnaleziono także włoski komunikat AIFA 2026 o pozytywnej opinii ws. rozszerzenia wskazań, w których refundowany jest wutrisyran, o leczenie pacjentów z ATTR-CM. Ocena zasadności refundacji wutrisyranu we wnioskowanym wskazaniu trwa w norweskiej agencji Nye Metoder i szkockiej SMC.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025 (Anglia)	leczenie amyloidozy transtyretynowej dziedzicznej lub typu dzikiego z kardiomiopatią u dorosłych (ATTR-CM)	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> NICE rekomenduje stosowanie wutrisyranu jako opcji leczenia kardiomiopatii występującej w przebiegu amyloidozy transtyretynowej, dziedzicznej lub typu dzikiego, u dorosłych pacjentów – jedynie pod warunkiem dostarczenia leku przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z zawartą umową. NICE zaleca równocześnie wybór najmniej kosztownej opcji terapeutycznej z dostępnych (włączając wutrisyran i tafamidis), po omówieniu z pacjentem zalet i wad każdego leku i biorąc pod uwagę koszty podania, dawkowanie, koszt pojedynczej dawki oraz ustalenia finansowe. Uzasadnienie Standardowym lekiem stosowanym u chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej jest tafamidis. NICE wskazuje, że badanie kliniczne HELIOS-B nie zostało zaprojektowane w celu bezpośredniego porównania wutrisyranu z tafamidisem, a wyniki porównań pośrednich są obciążone niepewnością. Jednak dane z obu przedłożonych analiz sugerują, że długość życia pacjentów otrzymujących wutrisyran jest porównywalna do osób leczonych tafamidisem, a także, że wutrisyran w podobnym stopniu co tafamidis opóźnia postęp choroby.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		Koszty stosowania wutrisyranu są porównywalne lub niższe do kosztów stosowania tafamidisu. Biorąc pod uwagę powyższe, wutrisyran może być stosowany we wnioskowanej populacji i finansowany ze środków NHS. <i>Data wydania rekomendacji: 10 grudnia 2025 r.</i>
HAS 2026* (Francja)	<u>rozszerzenie wskazania:</u> leczenie amyloidozy typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS rekomenduje refundację wutrisyranu w ambulatoryjnym i szpitalnym leczeniu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u pacjentów z kardiomiopatią i proponuje objęcie preparatu Amvuttra 65% refundacją dla ubezpieczonych pacjentów z populacji docelowej. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę: - ciężkość choroby, - częściowe zaspokojenie potrzeby medycznej, - wykazanie przewagi nad placebo w zakresie zachorowalności i śmiertelności (śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe), - przewagę nad placebo w zakresie jakości życia, wykazanych w badaniu HELIOS-B, mając równocześnie na uwadze brak porównań klinicznych z dostępnymi komparatorami, spodziewany wpływ na organizację opieki i tryb życia pacjenta (podanie podskórne co 3 miesiące z możliwością samodzielnego podania, w porównaniu do technologii alternatywnych, tj. leków Vyndaqel i Beyontra) HAS uznaje refundację wutrisyranu we wnioskowanym wskazaniu za zasadną. HAS ocenił wartość terapeutyczną (SMR) wutrisyranu jako istotną. HAS wskazuje równocześnie, że wobec dostępu do technologii alternatywnych, wutrisyran nie zapewnia postępu terapeutycznego (ASMR V). <i>Data wydania rekomendacji: 4 marca 2026 r.</i>
G-Ba 2026 (Niemcy)	leczenie amyloidozy typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<u>Brak możliwości wykazania dodatkowej korzyści klinicznej</u> wutrisyranu w leczeniu amyloidozy typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią. <i>Uzasadnienie</i> Nie przeprowadzono badania klinicznego bezpośrednio porównującego wutrisyran z właściwym komparatorem, tj. tafamidisem. G-Ba ocenia, że pomimo braku możliwości porównania monoterapii wutrisyranem do monoterapii tafamidisem, wyniki badania HELIOS-B pozwalają na wyciągnięcie wniosków dot. porównania efektu stosowania wutrisyranu w połączeniu z tafamidisem oraz monoterapii tafamidisem w określonej subpopulacji. Wnioskodawca nie zrealizował wymogu G-Ba dot. przedstawienia oddzielnej analizy danych dla ww. grupy. W świetle przedłożonych dowodów oraz przy zastosowaniu podejścia wnioskodawcy do analizy danych nie jest możliwe udowodnienie dodatkowej korzyści klinicznej wutrisyranu w przedmiotowym wskazaniu. <i>Data wydania decyzji: 22 stycznia 2026 r.</i>
CDA-AMC 2026 (Kanada)	leczenie kardiomiopatii u dorosłych pacjentów z amyloidozą transtyretynową typu dzikiego lub dziedzicznego	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> CDA-AMC rekomenduje refundację leku Amvuttra u dorosłych pacjentów z ATTR-CM, wyłącznie , jeśli: - jego stosowanie zaleci specjalista z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu ATTR-CM, - koszt stosowania wutrisyranu nie przewyższy kosztów stosowania tafamidisu. Należy <u>zakończyć</u> terapię lekiem Amvuttra u pacjentów: - z progresją do klasy IV NYHA, - przechodzących przeszczepienie serca lub wątroby, - którym wszczepiono mechaniczne urządzenie wspomagające pracę serca. Przy wdrażaniu leku Amvuttra do systemu ochrony zdrowia należy przeprowadzić analizę wpływu tej decyzji na budżet płatnika. <i>Uzasadnienie</i> CDA-AMC ocenia, że Amvuttra w porównaniu do placebo wykazuje akceptowalną skuteczność kliniczną, zmniejszając łączną częstość zdarzeń w zakresie śmiertelności z dowolnej przyczyny i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie obserwacji do 36 miesięcy. Porównania pośrednie wutrisyranu z tafamidisem sugerują, że stosowanie leku Amvuttra może wiązać się z występowaniem mniejszej liczby zgonów oraz nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz lepszej wydolności w zakresie ćwiczeń fizycznych. CDA-AMC zwraca równocześnie uwagę, że dostępne dowody pośrednie nie wskazują na przewagę wutrisyranu nad tafamidisem pod względem skuteczności. Tafamidis jest jedynym dostępnym w Kanadzie lekiem na ATTR-CM.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		Amvuttra może być użyteczna dla pacjentów z mieszanym fenotypem ATTR obejmującym zajęcie serca i nerwów oraz osób nietolerujących tafamidisu lub u których tafamidis jest nieskuteczny. Wnioskowany lek odpowiada na istotną, niespełnioną potrzebę medyczną z akceptowalnym poziomem pewności dot. wartości klinicznej. Amvuttra <u>powinna być zapewniona wyłącznie</u> dla osób, u których: • zdiagnozowano ATTR-CM (typu dzikiego lub dziedzicznego), • występują łagodne lub umiarkowane objawy niewydolności serca (np. NYHA I-III), • wystąpiła w przeszłości niewydolność serca wymagająca leczenia lub hospitalizacji. Amvuttra <u>nie powinna być zapewniana</u> osobom: • po przeszczepieniu serca lub wątroby, • mającym wszczepione urządzenie mechaniczne wspomagające pracę serca, • stosującym terapię modyfikującą przebieg choroby (np. tafamidis). Proponowane przez wnioskodawcę warunki refundacji CDA-AMC zaznacza, że przedłożone kryteria zostały wskazane przez wnioskodawcę i niekoniecznie odzwierciedlają opinie Agencji. W ostatecznej rekomendacji zawarto warunki refundacji przyjęte przez CDA-AMC. <u>Kryteria włączenia do leczenia:</u> • dowód zajęcia serca – wykazanie w echokardiogramie końcoworozkurczowej grubości ściany przegrody międzykomorowej > 12 mm u mężczyzn i > 11 mm u kobiet; • obecność złogów amyloidu w biopsie (tkanka tłuszczowa, gruczoł ślinowy, osłona łącznotkankowa nerwu pośrodkowego, mięsień sercowy) LUB identyfikacja białka prekursorowego transtyretyny (TTR) za pomocą immunohistochemii, scyntygrafii lub spektrometrii mas; • spełnienie łącznie poniższych warunków: ○ niewydolność serca I-III NYHA, ○ historia niewydolności serca definiowana jako przynajmniej jedna wcześniejsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub dowody kliniczne na niewydolność serca wymagającą leczenia diuretykami, ○ brak przeszczepienia serca lub wątroby, ○ brak wszczepionego mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca, ○ niestosowanie innych leków modyfikujących przebieg amyloidozy transtyretynowej. Kryteria wykluczenia z leczenia: • przeszczepienie serca lub wątroby, • wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca. <i>Data wydania decyzji: 24 lutego 2026 r.</i>
Medicínráðet 2026* (Dania)	leczenie amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią	<u>Rekomendacja negatywna</u> Medicínráðet nie rekomenduje refundacji wutrisyranu u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. <i>Uzasadnienie</i> Medicínráðet podkreśla, że wutrisyran w porównaniu do istniejących opcji terapeutycznych, tj. tafamidisu i akoramidisu, wykazuje zbliżoną skuteczność, a jego stosowanie wiąże się z podobnymi zdarzeniami niepożądanymi. Jednakże wutrisyran jest technologią istotnie droższą i duńska agencja uznaje koszt wnioskowanego leku za nieakceptowalny w stosunku do zapewnianej skuteczności. Medicínráðet wskazuje na wykazany wpływ wutrisyranu na przeżycie pacjentów, progresję choroby i jakość życia w zestawieniu z tafamidisem i akoramidisem. Wutrisyran jest podawany w zastrzyku co 3 miesiące, podczas, gdy dostępne technologie alternatywne przyjmuje się codziennie w formie tabletki. Dłuższe odstępy między dawkami mogą stanowić zaletę dla niektórych pacjentów. Spodziewana długość leczenia wutrisyranem wynosi powyżej 5 lat. Wynegocjowano obniżkę ceny leku; po uwzględnieniu zniżek obowiązujących dla dostępnych leków ponoszone obecnie przez płatnika wydatki są niższe niż prognozowane w związku z refundacją leku Amvuttra. Dostępne dane pochodzą z porównania pośredniego kilku badań klinicznych, w którym uwzględniono zarówno pacjentów porównywalnych do pacjentów z populacji duńskiej, jak i chorych w cięższym stanie, w związku z czym porównanie wutrisyranu z tafamidisem obarczone jest dodatkową niepewnością. <i>Data wydania rekomendacji: 29 kwietnia 2026 r.</i>
ZN 2025* (Królestwo Niderlandów)	<u>rozszerzenie wskazania:</u> leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> ZN rekomenduje refundację wutrisyranu wyłącznie u ubezpieczonych, dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznego z klasą I-II NYHA, leczonych w wyspecjalizowanych ośrodkach, pod warunkiem zapewnienia, że cena netto wutrisyranu nie przekroczy ceny netto 61 mg tafamidisu. ZN postuluje włączenie

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		wutrisyranu do wspólnej grupy refundacyjnej z tafamidisem i objęcie tych leków jednakowymi warunkami finansowania. Uzasadnienie ZN przyjmuje, że w ocenianym wskazaniu wutrisyran nie może być stosowany wymiennie z tafamidisem lub akoramidisem z uwagi na inną drogę podania. Uznaje równocześnie, że wutrisyran i tafamidis 61 mg wykazują równoważność kliniczną w populacji pacjentów z klasą NYHA I-II. Z uwagi na brak bezpośrednich porównań klinicznych przeprowadzono porównanie pośrednie wyników badań HELIOS-B (dla wutrisyranu) i ATTR-ACT (dla tafamidisu). Rezultaty wskazują na zbliżony efekt obu leków w zakresie kluczowych punktów końcowych – przeżycia oraz przyjęć do szpitala. Podobieństwo dotyczy również profilu zdarzeń niepożądanych i związanego z nimi odsetka dyskontynuacji leczenia. Zbyt mała liczba pacjentów w klasie III NYHA nie pozwoliła na ocenę skuteczności wutrisyranu w tej podgrupie, w związku z czym ZN nie zaleca refundacji leku u osób w klasie III NYHA. Ponadto ZN przywołuje utworzenie grupy Expertisenetwerk Amyloidose, mającej zapewniać i nadzorować właściwe stosowanie tafamidisu i akoramidisu poprzez opracowanie jasnych kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia oraz tworzenie porozumień dot. gromadzenia i raportowania danych. ZN postuluje uwzględnienie w pracach grupy także wutrisyranu. <i>Data wydania rekomendacji: 8 grudnia 2025 r.</i>
CIPM 2025* (Hiszpania)	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)	<u>Rekomendacja negatywna</u> CIMP nie rekomenduje refundacji wutrisyranu (w leczeniu szpitalnym, na receptę) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznego u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią Uzasadnienie Biorąc pod uwagę uwzględnione we właściwej ustawie o refundacji leków: - konieczność racjonalizacji wydatków publicznych przeznaczonych na świadczenia lekowe oraz wpływu na budżet narodowego systemu ochrony zdrowia, - istnienie leków lub innych alternatywnych technologii medycznych przeznaczonych do terapii tego samego schorzenia o niższej cenie lub niższych kosztach stosowania, CIMP uznaje refundację wutrisyranu we wnioskowanym wskazaniu za niezasadną. <i>Data wydania rekomendacji: 22 października 2025 r.</i>

*Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

ASMR, Amélioration du service médical rendu; ATTR-CM, kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; CIPM, Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NHS, National Health Service; NYHA, New York Heart Association; SMR Service Médical Rendu; wtATTR, amyloidza transtyretynowa typu dzikiego; vATTR, amyloidza transtyretynowa typu dziedzicznego; ZN, Zorginstituut Nederland

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 23. Warunki finansowania leku Amvuttra (wutrisyran) ze środków publicznych w UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania, w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	polineuropatia		
Belgia	TAK	TAK	polineuropatia		
Bułgaria	TAK	NIE	ND		
Chorwacja	TAK	NIE	ND		
Cypr	TAK	TAK	polineuropatia		
Czechy	NIE	ND	ND		
Dania	TAK	NIE	ND		
Estonia	NIE	ND	ND		
Finlandia	NIE	ND	ND		
Francja	TAK	TAK	polineuropatia		
Grecja	TAK	TAK	polineuropatia		
Hiszpania	TAK	TAK	polineuropatia		
Holandia	TAK	TAK	polineuropatia		
Irlandia	NIE	ND	ND		
Islandia	NIE	ND	ND		
Liechtenstein	TAK	TAK	polineuropatia		
Litwa	TAK	NIE	ND		
Luksemburg	TAK	TAK	polineuropatia		
Łotwa	NIE	ND	ND		
Malta	NIE	ND	ND		
Niemcy	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Norwegia	NIE	ND	ND		
Portugalia	NIE	ND	ND		
Rumunia	TAK	TAK	polineuropatia		
Słowacja	NIE	ND	ND		
Słowenia	TAK	NIE	ND		
Szwajcaria	TAK	TAK	polineuropatia		
Szwecja	TAK	TAK	polineuropatia		
Węgry	NIE	ND	ND		
Włochy	TAK	TAK	polineuropatia		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Amvuttra (wutrisyran) we wnioskowanym wskazaniu jest refundowany tylko w Niemczech. W przypadku leczenia pacjentów z ATTR z polineuropatią, refundację odnotowano w 14 krajach UE i EFTA: Austrii, Belgii, Cyprze, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Liechtensteinie, Luksemburgu, Niemczech, Rumunii, Szwajcarii, Szwecji i we Włoszech.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartym instrumencie ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza kliniczna (AKL)	Amvuttra (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2026.
Analiza ekonomiczna (AE)	Amvuttra (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Amvuttra (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2026.
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Amvuttra (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2026.
Odpowiedź na wym. min. 2026	Amvuttra (wutrisyran) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Uzupełnienie wymagań minimalnych. HealthQuest, Warszawa 2026.
Badania pierwotne i wtórne	
Aimo 2025	Aimo A, Castiglione V, Emdin M, Lorenzoni V, Vergaro G. Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: a network meta-analysis. Eur Heart J Open. 2025 Nov 4;5(6):oeaf147.
Antonopoulos 2025	Antonopoulos AS, Tsampras T, Terentes-Printzios D, et al. Real-world effectiveness of targeted therapies in ATTR cardiomyopathy: A meta-analysis integrating population-based data. ESC Heart Fail. 2025 Dec;12(6):4475-4485
Autherith 2025	Autherith M, Hauptmann L, Koschatko S, et al. Amyloid-Specific Medication in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome trials. J Card Fail. 2025 Aug 30:S1071-9164(25)00346-X
Facin 2025	Facin LC, Romeiro IPF, Sapahia K, et al. Disease-Modifying Therapies for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arq Bras Cardiol. 2025 Oct 3;122(8):e20240830
Hellenbart 2025	Hellenbart EL, Ipema HJ, Rodriguez-Ziccardi MC, Krishna H, DiDomenico RJ. Disease-modifying therapies for amyloid transthyretin cardiomyopa- thy: Current and emerging medications. Pharmacotherapy. 2025;45(2):124-144.
ICER 2024	Wasfy JH, Winn AN, Touchette DR, Nikitin D, Shah KK, Richardson M, Lee W, Kim S, Rind DM. Disease Modifying Therapies for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy; Final Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, October 21, 2024.
Piragine 2025	Piragine E., Lucenteforte E., Veneziano S., Calderone V. i in., Drugs for transthyretin amyloidosis under the microscope: Survival, safety, and a meta-analysis with certainty of evidence assessment, Pharmacological Research, 221 2025.
Prata 2025	Prata AA, Katsuyama ES, Scardini PG, et al. The efficacy and safety of specific therapies for cardiac Transthyretin-mediated amyloidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMC Cardiovasc Disord. 2025 Apr 18;25(1):296.
RCT ATTR-ACT (dla komparatora)	Maurer M. S., Schwartz J. H., Gundapaneni B., et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, New England Journal of Medicine, 379 (11): 1007-1016, 2018.
	ClinicalTrials.gov ID NCT01994889. Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy (ATTR-ACT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01994889 [dostęp 18.05.2026]
RCT HELIOS-B	ClinicalTrials.gov ID NCT04153149. HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153149 [dostęp 15.05.2026]
	Maurer MS, Witteles RM, Garcia-Pavia P, et al. Impact of Heart Failure Severity on Vutrisiran Efficacy in Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2025 May 27;85(20):1927-1939. doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.477. Epub 2025 Mar 17. PMID: 40099776.
	Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, et al. HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2409134. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39213194.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACC 2025	American College of Cardiology. Writing Committee; Kittleson MM, Ambardekar AV, Cheng RK, Griffin JM, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Evaluation and Management: 2025 ACC Concise Clinical Guidance. J Am Coll Cardiol. 2026 Feb 10;87(5):549-565. https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2025.09.004 [dostęp: 28.04.2026]
CDA-AMC 2026	Canada's Drug Agency/L'Agence des médicaments du Canada. Reimbursement Recommendation. Vutrisiran (Amvuttra). Canadian Journal of Health Technologies. February 2026 Volume 6 Issue 2. https://www.cda-amc.ca/vutrisiran-0 [dostęp: 05.05.2026]
CIMP 2025	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Acuerdos de la comision interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 263 de 22 de octubre de 2025. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_263.pdf . [dostęp 05.05.2026]
G-Ba 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba). Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V. Vutrisiran (new therapeutic indication: wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy) of 22 January 2026. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-12273/2026-01-22_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-1214_TrG_EN.pdf . [dostęp: 05.05.2026]
HAS 2026	Haute Autorité de Santé. Évaluer les technologies de santé Avis sur les médicaments. Vutrisiran. Amvuttra 25 mg, solution injectable en seringue préremplie. Inscription: extension du périmètre de remboursement. Adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2026. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3895436/fr/amvuttra-vutrisiran-sodique-amylose-hereditaire-a-transthyretine-avec-cardiomyopathie [dostęp: 05.05.2026]
iCARDIO 2025	Chopra V., Khan M. S., Abdelhamid M., Abraham W. T., Amir O., Anker S. D. et al. iCARDIO Alliance Global Implementation Guidelines on Heart Failure 2025, Heart, Lung and Circulation, Volume 34, Issue 7, 2025, Pages e55-e82, ISSN 1443-9506, https://doi.org/10.1016/j.hlc.2025.05.094 . https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1443950625004597 [dostęp: 28.04.2026]
ISA 2025	International Society of Amyloidosis. Muchtar, E., Grogan, M., aus dem Siepen, F., Waddington-Cruz, M., Misumi, Y., Carroll, A. S., Bridoux, F. (2025). Supportive care for systemic amyloidosis: International Society of Amyloidosis (ISA) expert panel guidelines. Amyloid, 32(2), 93–116. https://doi.org/10.1080/13506129.2025.2463678 . https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2025.2463678 [dostęp: 28.04.2026]
Medicinerådet 2026	Medicinerådets anbefaling. Vutrisiran (Amvuttra) til behandling af transthyretin amyloidose med kardiomyopati. Dokument nr. 242202. Versionsnummer 1.0. Godkendelsesdato 29. april 2026. https://filer.medicinraadet.dk/media/1fgprmx/medicineradets-anbefaling-vedr-vutrisiran-til-transthyretin-amyloidose-med-kardiomyopati-vers-1-0.pdf . [dostęp: 05.05.2026]
NICE 2025	National Institute of Health and Care Excellence. Vutrisiran for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. Technology appraisal guidance. TA1115. Published: 10 December 2025. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1115 [dostęp: 28.04.2026]
PTK 2023	Grzybowski J, Podolec P, Holcman K et al. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. Kardiol Pol. 2023, 81(11): 1167–1185, doi: 10.33963/v.kp.97817, indexed in Pubmed: 37768101. https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/97551/73799 [dostęp: 28.04.2026]
SPC 2025	Marques N., Aguiar S. R., Cordeiro F., Menezes F. R., Ferreira C., Bento D., Brito D., Cardim N., Lopes L., Azevedo O. 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. Rev Port Cardiol. 2025 Feb;44 Suppl 1:7-48. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2024.11.009. PMID: 39956765. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087025512500023X?via%3Dihub [dostęp: 28.04.2026]
WHF 2023	Brito D., Albrecht F.C., de Arenaza D.P., Bart N., Better N., Carvajal-Juarez I., Conceição I., Damy T., Dorbala S, Fidalgo J-C, Garcia-Pavia P, Ge J, Gillmore JD, Grzybowski J, Obici L, Piñero D, Rapezzi C, Ueda M, Pinto FJ. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). Global Heart. 2023; 18(1): 59. DOI: https://doi.org/10.5334/gh.1262 [dostęp: 28.04.2026]

ZN 2025 Zorginstituut Nederland. Uitbreiding nadere voorwaarden vutrisiran (Amvuttra®) voor transthyretine-amyloidose met cardiomyopathie. 8 december 2025. <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2025/12/08/gvs-advies-uitbreiding-nadere-voorwaarden-vutrisiran-amvuttra-bij-amyloidose/brief-aan-de-minister-van-volksgesondheid-welzijn-en-sport-betreft-gvs-vutrisiran-amvuttra.pdf>. [dostęp: 05.05.2026]

Pozostałe publikacje

AIFA 2026 Agenzia Italiana Del Farmaco. Comunicato n. 18. 24 aprile 2026. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3346516/Comunicato_AIFA_18-2026.pdf [dostęp: 05.05.2026]

AWA_OT.423.1.50.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Vyndaqel (tafamidis) w programie lekowym: Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transthyretynowej (ICD 10 E85). Analiza weryfikacyjna OT.423.1.50.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/147/AWA/147_AWA_OT.423.1.50.2023_Vyndaqel_BIP_REOPTR.pdf (dostęp 21.05.2026)

ChPL Amvuttra Charakterystyka Produktu Leczniczego Amvuttra (13.08.2025)

ChPL Vyndaqel Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (17.09.2025)

Hernandez-Alava 2022 Hernandez-Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. Report by the decision support unit. 2022.

Nye Metoder 2026 Vutrisiran (Amvuttra). ID2025_066 Behandling av villtype eller arvelig transthyretin amyloidose hos voksne med kardiomyopati (ATTR-CM). https://www.nyemetoder.no/metoder/id2025_066/ [dostęp: 05.05.2026]

SMC 2026 Scottish Medicines Consortium. Medicines advice. Vutrisiran (Amvuttra). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vutrisiran-amvuttra-full-smc2900/> [dostęp: 05.05.2026]

Sobczyńska-Kilias 2023 Sobczyńska-Kilias A., Kowalczyk M., Konopka-Pliszka M., Grzybowski J., Jakubczyk M. Tafamidis in the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Poland – Epidemiological Data and Demographic Data from an Expanded Access Program. HSD120 Conference abstract. ISPOR Europe 2023 11-15 November 2023. Bella Center Copenhagen, Copenhagen, Denmark. December 2023. Value in Health, Volume 26, Issue 12. ISPOR Europe 2023 Abstracts, page S317. <https://www.sciencedirect.com/journal/value-in-health/vol/26/issue/12/suppl/S?page=15> [dostęp: 05.05.2026]

11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. Waldemar Banasiak, Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Jarosław Stefan Gorący, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
- Załącznik 3. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinach kardiologii i farmakologii klinicznej
- Załącznik 4. 
- Załącznik 5. Stanowisko eksperckie – Marcin Ruciński, Prezes Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi