



Rekomendacja nr 80/2026

z dnia 15 czerwca 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Amvuttra (wutrisyran) w ramach programu lekowego
B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) w programie lekowym B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”.

Uzasadnienie

Oceniany wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu Amvuttra (wutrisyran, WUT) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM), z klasą czynnościową NYHA I-II lub NYHA III z ATTR wyłącznie w stadium NAC 1 lub NAC 2, w ramach istniejącego programu lekowego (PL) B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu, w programie lekowym B.162 refundowany jest tafamidis, przy czym kryteria włączenia do PL dla TAF ograniczają populację m.in. do pacjentów z klasą czynnościową NYHA I-II. Należy podkreślić, że w marcu br. wydano pozytywną warunkowo rekomendację Prezesa Agencji dla leku Beyontra (akoramidis) w leczeniu ATTR-CM.

Produkt leczniczy Amvuttra (wutrisyran) jest finansowany w ramach PL B.170 „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)” od kwietnia 2025 r.

Zgodnie z wytycznymi, terapia ATTR-CM opiera się głównie na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny (tafamidis – TAF, akoramidis – ACR) lub leków wyciszających gen TTR (m.in. wutrisyran). Wytyczne zalecają równorzędnie stosowanie WUT, TAF i ACR. Niektóre wytyczne precyzują klasę czynnościową NYHA – zalecając stosowanie wymienionych terapii w klasach I-III, lub w klasach I-II z wyższą siłą zaleceń oraz w klasie III z nieco niższą siłą zaleceń.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał: tafamidis – w populacji pacjentów z ATTR-CM z klasą czynnościową NYHA I-II (finansowany w PL B.162) oraz standardową terapię podtrzymującą (BSC) – w populacji pacjentów z ATTR-CM z klasą czynnościową NYHA III, co uznano za zasadne. Pomimo prośby ze strony Agencji, wnioskodawca odstąpił od porównania WUT z ACR.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WUT z TAF (populacja z NYHA I i II), w związku z czym wnioskodawca przedstawił wyniki

Natomiast dla porównania WUT z BSC, przedstawiono wyniki RCT HELIOS-B, które dotyczyło oceny efektywności klinicznej WUT względem placebo, na tle leczenia standardowego (tj. leczenie przyczynowe – tafamidis lub leczenie objawowe niewydolności serca m.in. – diuretyki, inhibitory SGLT2). Przy czym populacja, dla której BSC stanowi komparator tj. z NYHA III, stanowiła niewielką część populacji ogólnej badania (ok. 10%), co wpływa na niską moc statystyczną i wysoką niepewnością oszacowań. Dodatkowo, uwzględniono opracowania wtórne, w tym metaanalizę sieciową (NMA) Aimo 2025, obejmującą m.in. porównanie WUT z TAF oraz z ACR. Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej (RWE) wutrisyranu.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic wynikających ze stosowania WUT w zakresie parametrów skuteczności (tj. złożony p.k. – zgon lub zdarzenia sercowo-naczyniowe, jak również zgon z dowolnej przyczyny, zmiana klasy NYHA, zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6-MWT), zmiana jakości życia (KCCQ-OS)) – w populacji z NYHA I-II – dla WUT względem TAF (NMA Aimo 2025) oraz WUT względem ACR (NMA Aimo 2025), jak również w populacji z NYHA III – dla WUT względem BSC (RCT HELIOS-B).

W zakresie oceny bezpieczeństwa brak jest bezpośrednich danych porównawczych dla WUT z TAF oraz z ACR. Dostępne wyniki badań pierwotnych oraz wtórnych wskazują, na porównywalny profil bezpieczeństwa tych terapii względem placebo. Profil bezpieczeństwa WUT w populacji ogólnej RCT HELIOS-B oceniono jako porównywalny z placebo na tle leczenia standardowego, wskazując na brak IS różnic w zakresie występowania większości ocenianych parametrów.

W ramach oceny ekonomicznej dla oceny WUT z TAF (NYHA I-II) oraz WUT z BSC (NYHA III) przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WUT w porównaniu z TAF i BSC, jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla ww. porównań znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności.

W związku z odstąpieniem przez wnioskodawcę od uwzględnienia w analizach porównania TAF z ACR, analitycy Agencji przedstawili analizę konsekwencji kosztów (CCA). Wyniki z uwzględnieniem RSS wskazują na [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w wariancie z RSS wskazują na [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego – o [REDAKTOWANE] w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Uwzględniając niepewności przeprowadzonych analiz, niskiej wiarygodności dowody kliniczne w subpopulacjach względem adekwatnych komparatorów, brak efektywności kosztowej wutrisyranu względem komparatorów, jak również nieuzasadniony, znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego wynikający z objęcia refundacją wutrisyranu, wskazując na aktualną dostępność w PL B.162 innego leku – tafamidisu, przychylając się do negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Amvuttra.

W odniesieniu do prośby Ministerstwa Zdrowia o przeanalizowanie zasadności: implementacji dodatkowego kryterium kwalifikacji dla WUT dot. wymaganego poziomu NT-proBNP; implementacji ogólnego zapisu o możliwości leczenia amyloidozы jedynie w monoterapii, zgodnie z kryteriami programu lekowego B.170 albo B.162; usunięcia z kryteriów wyłączenia programu punktu: 3) przeszczepienie serca lub wątroby; proszę o przyjęcie poniższego.

Prezes Agencji wskazuje, iż zaproponowane kryterium kwalifikacji do PL tj. NYHA III z amyloidozą ATTR wyłącznie w stadium zaawansowania zgodnie z klasyfikacją NAC: NAC 1 (NT-proBNP ≤ 3000 ng/L ORAZ eGFR ≥ 45 ml/min) albo NAC 2 (NT-proBNP > 3000 pg/mL ALBO eGFR < 45 mL/min/1,73 m²), nie dopuszczając pacjentów w stadium NAC 3 (NT-proBNP > 3000 pg/mL ORAZ eGFR < 45 mL/min/1,73 m²) jest zgodne z kryterium wykluczenia pacjentów z badania rejestracyjnego HELIOS-B, gdzie wykluczano pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA IV lub NYHA III współistniejącą z NAC 3 (ang. *National Amyloidosis Centre*). Natomiast opinie ankietowanych ekspertów w tym zakresie nie są jednoznaczne.

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

Prezes Agencji uznaje za zasadne usunięcie z kryteriów wyłączenia z programu punktu: 3) *przeszczepienie serca lub wątroby* wyłącznie dla wutrisyranu (ze względu na zapisy ChPL dla produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) – szczegóły w części *Uwagi do programu lekowego*). Jednocześnie zwraca uwagę, że ze względu na zróżnicowane postępowanie kliniczne w zależności od formy ATTR (dzikiego typu – ATTRwt oraz dziedziczna – ATTRv), decyzja o wyłączeniu pacjenta powinna być podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem jego sytuacji klinicznej. Równocześnie Prezes Agencji zwraca uwagę na zasadność rozważenia ujednolicenia kryteriów kwalifikacji do PL (*brak przeszczepu serca lub wątroby w wywiadzie*) z ww. kryterium wyłączenia z programu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Amvuttra (wutrisyran roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, GTIN: 04150181110077; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]; wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1323.0, Vutrisiran.

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 objawów należą: postępująca duszność wysiłkowa, łatwa męczliwość, kołatania serca, sporadyczne obrzęki obwodowe. Objawy często przypominają HFpEF lub kardiomiopatię przerostową.

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.

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.

Od uruchomienia programu lekowego w listopadzie 2024 r. do lutego 2026 r. w PL B.162 tafamidem leczonych było łącznie 236 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii, wskazał: tafamidis – w populacji pacjentów z ATTR-CM z klasą czynnościową NYHA I-II (finansowany aktualnie w PL B.162) oraz leczenie standardowe, tj. terapię podtrzymującą (BSC) – w populacji pacjentów z ATTR-CM z klasą czynnościową NYHA III. Wybór uznano za zasadny, zgodny z wytycznymi oraz praktyka kliniczna.

Należy podkreślić, że w związku z pozytywną warunkową rekomendacją Prezesa Agencji dla leku Beyontra (akoramidis), analitycy Agencji zwrócili się do wnioskodawcy z prośbą o uwzględnienie w analizach porównania wnioskowanej technologii z akoramidisem. Wnioskodawca odstąpił jednak od uwzględnienia ww. porównania argumentując swoje stanowisko brakiem refundacji akoramidisu (brak danych kosztowych). Jednocześnie wnioskodawca wskazał na brak istotnych różnic w skuteczności między akoramidisem, tafamidem i wutrisyranem.

Analitycy Agencji dokonali własnego uzupełnienia danych dla porównania WUT z ACR, obejmującego elementy porównania klinicznego oraz analizy kosztów-konsekwencji (CCA).

Opis wnioskowanego świadczenia

Wutrisyran to ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA, ang. *small interfering ribonucleic acid*), którego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekaźnikowy 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 amyloidogenego białka TTR typu dzikiego, a tym samym zmniejszenie odkładania się amyloidu TTR w tkankach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Amvuttra, lek wskazany jest m.in. do stosowania w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z rejestracyjnym, natomiast zawęża dodatkowo populację kryteriami włączenia do PL, tj. m.in. w zakresie klasy czynnościowej NYHA I-II lub NYHA III z amyloidozą ATTR wyłącznie w stadium zaawansowania NAC 1 lub NAC 2, wyniku testu 6-minutowego chodu (6-MWT) powyżej 150 m u pacjentów bez ograniczeń ruchowych oraz braku zaawansowanej polineuropatii (IIIa-IV w skali PND).

Zalecana dawka wutrisyranu w podaniu podskórnym wynosi 25 mg co 3 miesiące. Leczenie należy rozpocząć możliwie najwcześniej w przebiegu choroby, aby zapobiec progresji niepełnosprawności.

Zgodnie z ChPL, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra, wskazana jest suplementacja witaminy A w dawce około (ale nie więcej niż) 2 500 j.m. do 3 000 j.m. witaminy A na dobę.

Produkt leczniczy Amvuttra (wutrisyran) jest finansowany w ramach PL B.170 „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)” od kwietnia 2025 r.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wutrisyran z tafamidisem (w tym populacji z klasą NYHA I i II). Wnioskodawca przedstawił wyniki

Na rzecz analizy porównawczej wutrisyranu z aktualnym leczeniem standardowym – BSC, przedstawiono wyniki badania z randomizacją (RCT) HELIOS-B, które dotyczyło oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wutrisyranu względem placebo, na tle leczenia standardowego (tj. leczenie przyczynowe – tafamidis oraz leczenie objawowe niewydolności serca – diuretyki, inhibitory SGLT2, inne leczenie objawowe). Należy jednak zaznaczyć, że populacja, dla której BSC stanowi komparator tj. z NYHA III, stanowiła niewielką część populacji ogólnej tego badania (ok. 10%).

Ponadto, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 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).

Dodatkowo na rzecz analizy porównawczej WUT z ACR, , analitycy Agencji uwzględnili metaanalizę sieciową (NMA) Aimo 2025. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WUT z ACR.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej (RWE) wutrisyranu.

Skuteczność

WUT vs TAF (NYHA I-II) – nieopublikowane porównanie pośrednie wnioskodawcy, NMA Aimo 2025

Wyniki metaanalizy sieciowej Aimo 2025 również wykazują brak istotnych różnic między terapiami, wskazując, że WUT i TAF wykazują porównywalną skuteczność w zakresie redukcji ryzyka zgonu lub hospitalizacji sercowo-naczyniowych. W zakresie II-rzędowych punktów końcowych, tafamidis wykazał IS większą korzyść niż wutrisyran w monoterapii w zakresie 6-MWT (różnica bezwzględna 27 m) oraz nie wykazano IS różnic w zakresie poprawy jakości życia (KCCQ-OS).

WUT vs ACR (NYHA I-II) – NMA Aimo 2025 (opracowanie analityków Agencji)

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że obie terapie wykazują wyższą skuteczność w porównaniu z placebo, natomiast w porównaniu pośrednim nie stwierdzono IS różnic w zakresie złożonego p.k., obejmującego zgon lub hospitalizację sercowo-naczyniowe. W zakresie II-rzędowych p.k. dotyczących wydolności fizycznej (6-MWT) i jakości życia (KCCQ-OS) nie wykazano IS różnic.

WUT vs BSC (NYHA III) – RCT HELIOS-B

Wyniki dla subpopulacji pacjentów z NYHA III, wskazują na brak IS różnic w zakresie: I-rzędowego punktu końcowego, tj. zgon lub zdarzenie sercowo-naczyniowe oraz kluczowych II-rzędowych punktów końcowych, tj. zgon z dowolnej przyczyny, zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6-MWT) oraz zmiana jakości życia wg KCCQ-OS.

Wyniki uwzględniające całkowitą populację badania, niezależną od klasy czynnościowej NYHA, wskazują na IS różnice na korzyść WUT względem BSC dla wszystkich ww. punktów końcowych, jak również w zakresie zmiany klasy NYHA. Należy jednak podkreślić, że ze względu na dominację pacjentów z klasą NYHA I-II w populacji badania – dla której adekwatnym komparatorem jest tafamidis – przydatność tych wyników na rzecz oceny skuteczności wutrisyranu jest ograniczona.

Bezpieczeństwo

WUT vs TAF, WUT vs ACR (NYHA I-II)

Brak jest bezpośrednich danych porównawczych dla WUT z TAF oraz z ACR w zakresie profilu bezpieczeństwa. Dostępne wyniki badań pierwotnych oraz wtórnych wskazują, na porównywalny profil bezpieczeństwa tych terapii względem placebo.

WUT vs BSC (NYHA III) - RCT HELIOS-B

W zakresie bezpieczeństwa z RCT HELIOS-B dostępne były wyłącznie dane dotyczące populacji ogólnej badania, tj. pacjentów stosujących WUT w monoterapii, ale i części pacjentów równocześnie leczonych TAF, niezależnie od klasy czynnościowej NYHA (populacja szersza).

Profil bezpieczeństwa WUT oceniono jako porównywalny z placebo na tle leczenia standardowego, wskazano na brak IS różnic w zakresie występowania m.in. zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, jak również większości ocenianych poszczególnych AEs.

Odnotowano IS niższą częstość występowania w grupie WUT względem placebo w zakresie: severe AEs (48% vs 59%; OR=0,65; 95% CI: 0,48; 0,89; $p<0,01$), a także poszczególnych AEs występujących u $\geq 15\%$ pacjentów w obu ramionach tj. niewydolność serca (31% vs 39%; OR=0,70; 95% CI: 0,51; 0,97; $p=0,0314$) oraz upadki (13% vs 21%; OR=0,56; 95% CI: 0,37; 0,84; $p=0,0059$).

Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną wutrisyranu z komparatorami (TAF, ACR) oraz brak danych w zakresie skuteczności praktycznej (RWE). W związku z powyższym, na rzecz analizy porównawczej WUT z TAF wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie, jednak wyniki te należy interpretować z ostrożnością, gdyż cechuje się wysoką niepewnością wynikającą z heterogeniczności badań (różnice w populacjach, klasach NYHA, czasie obserwacji oraz stosowanym leczeniu tła). Dodatkowo część analiz opiera się na [REDACTED].

Ograniczenie stanowi również sam projekt badania HELIOS-B, w którym dopuszczono stosowanie terapii standardowej, jak i TAF, co może utrudniać jednoznaczną interpretację efektu terapeutycznego WUT. Dodatkowo, niewielka liczebność pacjentów z klasą NYHA III w badaniu wpływa na niską moc statystyczną i wysoką niepewnością oszacowań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) polegający na [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizy użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (z uwagi na różne progi odpłatności dla leków uwzględnionych w BSC), w dożywotnym [REDACTED] horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wutrisyranu w porównaniu z TAF i BSC, jest [REDACTED]

Oszacowany ICUR wyniósł:

- WUT vs TAF (NYHA I-II):
 - w wariancie z RSS: [REDACTED], zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej;
 - w wariancie bez RSS: 10,2 mln PLN/QALY, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej;
- WUT vs BSC (NYHA III):
 - w wariancie z RSS: odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ i wspólnej;
 - w wariancie bez RSS: odpowiednio 3,83 mln i 3,85 mln PLN/QALY, z perspektywy NFZ i wspólnej.

Ceny progowe produktu leczniczego Amvuttra z uwzględnieniem RSS wynoszą:

- WUT vs TAF (NYHA I-II): [REDACTED], odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej,
- WUT vs BSC (NYHA III): [REDACTED], odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy ekonomicznej stanowi wykorzystanie w modelu nieistotnych statystycznie wyników z porównania pośredniego WUT względem TAF, [REDACTED]. Ponadto, pomimo prośby ze strony Agencji o uwzględnienie akoramidisu jako potencjalnego komparatora ze względu na wydaną warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa Agencji, Wnioskodawca odstąpił od jego uwzględnienia.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA).

Obliczenia własne Agencji

W związku z odstąpieniem przez wnioskodawcę od uwzględnienia w analizach porównania WUT z ACR, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia i przedstawili analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Wyniki z uwzględnieniem RSS wskazują na [REDAKTOWANE] – roczny koszt stosowania WUT wyniósł [REDAKTOWANE], natomiast ACR – [REDAKTOWANE].

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

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami dla populacji w klasach czynnościowych NYHA I-II (vs TAF) oraz III (vs BSC), w związku z czym w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z obliczeniami Agencji, cena zbytu netto produktu leczniczego Amvuttra, przy której koszt stosowania WUT nie jest wyższy od kosztu: stosowania TAF (dla populacji z NYHA I-II) wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i wspólnej; stosowania BSC (dla populacji z NYHA III) wynosi [REDAKTOWANE] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorców).

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

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

- w wariancie z RSS, z perspektywy NFZ – wzrost wydatków płatnika publicznego o:
 - [REDAKTOWANE] w I roku refundacji,
 - [REDAKTOWANE] w II roku refundacji;
- w wariancie bez RSS, z perspektywy NFZ – wzrost wydatków płatnika publicznego o:
 - ok. 161,9 mln PLN w I roku refundacji,
 - ok. 353,1 mln PLN w II roku refundacji.

Ponoszone koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej są zbliżone do inkrementalnych kosztów z perspektywy NFZ, przedstawionych powyżej.

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

Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wskazać: [REDAKTOWANE]

Ponadto, pomimo prośby ze strony Agencji, wnioskodawca nie uwzględnił w ramach analiz scenariusza uwzględniającego refundację akoramidisu.

Szczegółowe ograniczenia analizy przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA).

Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne analityków Agencji nie wpłynęły na zmianę wnioskowania płynącego z wyników analizy wnioskodawcy. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na zidentyfikowane niepewności analiz, ale przede wszystkim wyraźny brak efektywności kosztowej WUT względem komparatorów, jak również nieuzasadniony, znaczący wpływ na budżet płatnika, zaproponowane warunki RSS uznano za niewystarczające.

Uwagi do programu lekowego

W ramach zlecenia Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą do Agencji o analizę zasadności:

- implementacji dodatkowego kryterium kwalifikacji dla WUT dot. wymaganego poziomu NT-proBNP;
- implementacji ogólnego zapisu o możliwości leczenia amyloidozy jedynie w monoterapii, zgodnie z kryteriami programu lekowego B.170 lub B.162;

- usunięcia z kryteriów wyłączenia programu punktu: 3) przeszczepienie serca lub wątroby.

Kryterium włączenia do PL uwzględniające stężenie NT-proBNP w ocenianym obecnie projekcie programu uwzględnia: NYHA I-II lub NYHA III z amyloidozą ATTR wyłącznie w stadium zaawansowania zgodnie z klasyfikacją NAC: NAC 1 (NT-proBNP ≤ 3000 ng/L ORAZ eGFR ≥ 45 ml/min) albo NAC 2 (NT-proBNP > 3000 pg/mL ALBO eGFR < 45 mL/min/1,73 m²), nie dopuszczając pacjentów w stadium NAC 3 (NT-proBNP > 3000 pg/mL ORAZ eGFR < 45 mL/min/1,73 m²). Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję dotyczące ww. kryterium kwalifikacji dla WUT są niejednoznaczne – część specjalistów uznaje je za zasadne i poparte danymi klinicznymi (m.in. RCT HELIOS-B), wskazując na jego wartość, jednocześnie inni eksperci wskazują na dużą zmienność poziomu NT-proBNP zależną od wielu czynników. Należy podkreślić, że w ramach RCT HELIOS-B uwzględniono ten parametr zarówno w kryteriach włączenia, jak i wykluczenia. W kryteriach włączenia do badania wskazano – 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). Jednocześnie z badania wykluczano pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA IV lub NYHA III współistniejącą z NAC 3 (NT-proBNP > 3000 pg/mL ORAZ eGFR < 45 mL/min/1,73 m²). Podsumowując, proponowane kryterium włączenia do programu lekowego dla WUT stoi w zgodności z kryterium wykluczenia z badania rejestracyjnego HELIOS-B.

Według ankietowanych ekspertów zapis możliwości leczenia amyloidozy jedynie w monoterapii nie jest jednoznacznie uzasadniony danymi, chociaż obecnie bardziej akceptowany ze względu na brak dowodów dla terapii skojarzonej czy kwestie związane z kosztami. W odnalezionych wytycznych międzynarodowych rekomenduje się leczenie ATTR-CM wutrisyranem, tafamidisem lub akoramidisem w monoterapii (pojedyncza terapia). Konstrukcja badania HELIOS-B (WUT vs placebo) dopuszczała co prawda możliwość kontynuacji leczenia BSC „w tle”, gdzie uwzględniono również tafamidis, natomiast zgodnie z ChPL Amvuttra, WUT jest dopuszczony do stosowania w leczeniu ATTR-CM w monoterapii.

Eksperti ankietowani przez Agencję wskazują, że rekomendowane jest podejście indywidualne do wykluczania pacjentów po przeszczepach ze względu na ograniczone dane i rozbieżne stanowiska ekspertów oraz wytycznych. Należy mieć na uwadze, że rozważane usunięcie kryterium wyłączenia pacjentów po przeszczepach (serca lub wątroby) w PL dotyczy zarówno WUT, jak i refundowanego już TAF. Zgodnie z ChPL Vyndaqel (tafamidis), ze względu na brak odpowiednich danych, należy przerwać stosowanie tafamidisu po przeszczepieniu narządu. Natomiast w ChPL Amvuttra (wutrisyran) podkreślono jedynie, że nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami wątroby o nasileniu ciężkim i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko (brak odniesienia do pacjentów po przeszczepie narządu). W badaniu rejestracyjnym dla wutrisyran oraz dla tafamidisu w kryteriach wyłączenia uwzględniono przebyte lub planowane przeszczepienie narządu (WUT) / przebyty przeszczep wątroby/serca (TAF) lub implantację urządzenia wspomagające pracę serca. Większość wytycznych klinicznych nie odnosi się wprost do możliwości stosowania terapii WUT lub TAF u pacjentów po transplantacji. Jedynie portugalskie wytyczne SPC 2025 wskazują, że u pacjentów z amyloidozą ATTRv, po przeszczepieniu wątroby, u których występują objawy zajęcia serca lub progresja choroby, można rozważyć stosowanie terapii m.in. stabilizatorami TTR.

Pozostałe uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej (AWA).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania – krajowe: polskie – PTK 2023, amerykańskie – ACC 2025, portugalskie – SPC 2025; oraz międzynarodowe: WHF 2023, iCARDIO 2025, ISA 2025. Należy podkreślić, że oceniany lek (wutrisyran) został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu przez FDA w lutym 2025 r. oraz przez EMA w czerwcu 2025 r., w związku z czym nie został ujęty w zaleceniach wydanych wcześniej (WHF 2023, PTK 2023).

Najbardziej aktualne wytyczne z 2025 r. zalecają stosowanie tafamidisu, akoramidisu oraz wutrisyranu. Wytyczne amerykańskie ACC 2025 wskazują na zasadność stosowania wutrisyranu w przypadku współwystępowania kardiomiopatii z polineuropatią. W przypadku braku współwystępowania polineuropatii wskazano na brak wystarczających dowodów na przewagę którejkolwiek z wymienionych terapii modyfikujących przebieg choroby, a ich wybór powinien być zależny od ceny/wysokości refundacji, dostępności, czy preferowanej przez pacjenta drogi podania. Wskazano również na brak wystarczających

dowodów na korzyść terapii łączonej (stabilizator TTR + silencer TTR). Wytyczne iCARDIO 2025 wskazują na silną, równorzędną rekomendację dla wszystkich trzech terapii. Wytyczne SPC 2025 również siłą zaleceń pozycjonują wymieniane terapie równorzędnie – zalecają ich stosowanie u pacjentów z chorobą w klasie I-II NYHA [I, B], przy czym w przypadku wutrisyranu wskazano na jego niezależne zastosowanie od równoczesnej terapii tafamidisem. Ponadto, równorzędnie dla 3 leków należy rozważyć ich zastosowanie w przypadku obecności choroby w klasie III NYHA [IIa, B].

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: pozytywną rekomendację – francuską HAS 2026; 3 warunkowo pozytywne – niderlandzką ZN 2025, angielską NICE 2025 i kanadyjską CDA-AMC 2026 oraz 2 negatywne – hiszpańską CIMP 2025 i duńską Medicinrådet 2026. Ponadto, odnaleziono dokument G-BA 2026 dotyczący 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 argumentowano niekorzystnym stosunkiem kosztów do efektów leczenia oraz dostępnością technologii alternatywnych. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Amvuttra (wutrisyran) jest finansowany w ocenianym wskazaniu wyłącznie w 1 kraju UE i EFTA na 30 wskazanych – w Niemczech,

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.01.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2427.2025.10.DGO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran), w ramach programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 75/2026.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją Amvuttra (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: 27 maja 2026 r.