



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis)**
w ramach programu lekowego
leczenia kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy
transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.49.2021

Data ukończenia: 7.12.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska sp. z o.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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska 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 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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 (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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

6MWT	test sześciominutowego chodu
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagoniści receptora dla angiotensyny
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
ATTRm/v/h	amyloidoza transtyretynowa wrodzona, określana również jako „variant”
ATTRwt	amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego „wild type”, dawniej amyloidoza starcza
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAN	European Article Number
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GTIN	Global Trade Item Number
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score; wynik całkowity kwestionariusza kardiomiopatii z Kansas
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MegT	meegluminian tafamidisu
MRA	antagoniści receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NYHA	New York Heart Association, skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SWIAD	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji świadczeń u pacjentów
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i> lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji <i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i> <i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i>

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. z 2021, poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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.
X	średnia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Badanie ATTR-ACT + LTE	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
5. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44

5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	47
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	47
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.10.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.860.2021.18.AJA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Vyndaqel (tafamidisum), 61 mg, 30 kaps. miękkich, GTIN 05415062359426
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”
-

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
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska sp. z o.o.
Żwirki i Wigury 16 B
02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.10.2021 r., znak PLR.4500.860.2021.18.AJA (data wpływu do AOTMiT 5.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidisum), 61 mg, 30 kaps. miękkich, GTIN 05415062359426.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.10.2021 r., znak OT.4231.49.2021.MKS.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.11.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] et al., Tafamidis (Vyndaqel) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2021
- [REDACTED] et al., Tafamidis (Vyndaqel) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza kliniczna, Warszawa 2021
- [REDACTED] et al., Tafamidis (Vyndaqel) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza ekonomiczna, Warszawa 2021
- [REDACTED] et al., Tafamidis (Vyndaqel) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2021
- [REDACTED] et al., Tafamidis (Vyndaqel) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza racjonalizacyjna, Warszawa 2021
- [REDACTED] et al., Tafamidis (Vyndaqel) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań, Warszawa 2021

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vyndaqel, 61 mg, 30 kaps. miękkich, GTIN 05415062359426
Kod ATC	N07XX08 – inne leki działające na układ nerwowy
Substancja czynna	tafamidis
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”
Dawkowanie	61 mg tafamidisu raz na dobę
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tafamidis jest selektywnym stabilizatorem TTR. Tafamidis wiąże się z TTR w miejscach wiązania tyroksyny, stabilizując jej tetramer i spowalniając dysocjację do monomerów, będącą etapem limitującym szybkość procesu amyloidogenezy.

Źródło: ChPL Vyndaqel

W obrocie dostępne jest również opakowanie leku Vyndaqel zawierające 20 mg megluminianu tafamidisu. Wskazania rejestracyjne poszczególnych opakowań patrz tabela 2. poniżej.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, pierwsze 16.11.2011 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Vyndaqel 20 mg megluminianu tafamidisu (równoważne 12,2 mg tafamidisu) jest wskazany w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Vyndaqel 61 mg tafamidisu jest wskazany w leczeniu dziedzicznej lub typu dzikiego amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM).
Status leku sierocego	TAK, w leczeniu starczej amyloidozy układowej ¹
Warunki dopuszczenia do obrotu	lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem

Źródło: ChPL Vyndaqel

¹ inaczej typ dziki amyloidozy transtyretynowej, patrz *Assessment report. Vyndaqel*, EMA 2019

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf oraz

Public summary of opinion on orphan designation. Tafamidis for treatment of senile systemic amyloidosis, EMA 2012 https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1066-public-summary-opinion-orphan-designation-tafamidis-treatment-senile-systemic-amyloidosis_en.pdf, dostęp 29.11.2021 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Vyndaqel 61 mg nie był wcześniej oceniany przez AOTMiT. W 2018 r. oceniano Vyndaqel 20 mg megluminianu tafamidisu w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (ICD-10 E85.1”.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kardiomiopatie stanowią grupę chorób mięśnia sercowego o zróżnicowanej etiologii, prowadzących do dysfunkcji serca. Zajęciu mięśnia sercowego mogą towarzyszyć nieprawidłowości budowy i czynności osierdzia, wsierdzia oraz innych narządów.

Amyloidoza to choroba układowa, w której uszkodzenie narządów wynika z odkładania się pozakomórkowych złogów białka w postaci włókienek o strukturze harmonijki β – tj. amyloidu zbudowanego z krążących białkowych prekursorów. Obecnie jest znanych ponad 30 różnych białek prekursorowych, natywnych lub zmutowanych, które mogą tworzyć włókna amyloidowe i w wyniku gromadzenia się w tkankach, prowadzić do rozwoju amyloidozy systemowej. Mimo tak dużej liczby patogennych białek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków amyloidozy serca – amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobuliny (AL, ang. *light-chain amyloidosis*) i amyloidozę transtyretynową (ATTR, ang. *transthyretin amyloidosis*).

Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) jest spowodowana gromadzeniem się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium włókna amyloidu. Skutkuje to stopniowym pogarszaniem funkcji rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanych stadiach – także funkcji skurczowej, co prowadzi do powstania fenotypu kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) lub kardiomiopatii restrykcyjnej (RCM, ang. *restrictive cardiomyopathy*).

Holcman 2019, Szczeklik 2021

Klasyfikacja

Fizjologicznie syntetyzowana w wątrobie transtyretyna (TTR), znana również jako prealbumina, jest transporterem dla tyroksyny i retinolu. Nieprawidłowe sfałdowanie TTR prowadzi do amyloidogenezy.

Wyróżnia się dwie postaci ATTR:

- nabytą ATTR typu dzikiego (ATTR wild-type - ATTRwt), określaną mianem amyloidozy starczej;
- dziedziczną ATTR (ATTR mutant – ATTRm, ATTR hereditary – ATTRh, ATTR variant – ATTRv).

Istnieje ponad 120 różnych mutacji w genie TTR. Najczęstszymi mutacjami ATTR są:

- wariant ATTR V30M – spotykany głównie w Portugalii, Hiszpanii, Francji, Szwecji, Japonii,
- wariant ATTR V122I – obserwowany u 3-4% Afroamerykanów
- wariant ATTR T60A – obserwowany u osób pochodzenia irlandzkiego i najczęstszy wariant w Wielkiej Brytanii

Holcman 2019, *arci.org*

Epidemiologia

Amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego najczęściej dotyczy starszych mężczyzn z niewydolnością serca, niejednokrotnie współwystępującą z zespołem cieśni nadgarstka i stenozą kręgosłupa lędźwiowego. Dziedziczna autosomalnie dominująco postać ATTRh rozwija się na podłożu mutacji genu TTR. Obecnie jest znanych ponad 120 typów patogennych wariantów TTR, wykazujących zmienność etniczną i geograficzną, co przekłada się na zróżnicowany obraz kliniczny choroby oraz rokowanie. U pacjentów z ATTRh występują objawy kardiomiopatii, w zależności od typu mutacji, w 30.–50. roku życia. Średni czas przeżycia od rozpoznania choroby to 2–6 lat. Obecnie w Polsce nie ma wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania ATTR, a opublikowane doniesienia ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków.

Holcman 2019

Rozpoznanie

Identyfikacja depozytów amyloidu w sercu jest niezwykle istotna dla prognozowania przebiegu choroby i planowania terapii. Jest to możliwe przy pomocy nieinwazyjnych metod obrazowych, do których należy badanie echokardiograficzne, rezonans magnetyczny i badanie izotopowe. Dodatkowo diagnostyka amyloidozy serca obejmuje echokardiografię (EKG) oraz badania histopatologiczne tkanek.

Holcman 2019, amyloidoza.edu.pl

Obraz kliniczny i rokowanie

U pacjentów z ATTR-CM często występują duszności, zmęczenie, obrzęk kończyn dolnych. Objawy te są niespecyficzne i często zostają błędnie diagnozowane jako nieamyloidalne HFpEF (ang. heart failure with reduced ejection fraction - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową).

W ATTRwt najczęściej złogi amyloidu występują w niewielkiej ilości, nie wpływając istotnie na stan kliniczny. W przypadku większej ilości deponowanych złogów obserwuje się w pogrubienie mięśnia sercowego lewej komory objawiające się niewydolnością serca o łagodnym przebiegu klinicznym. Stosunkowo często występuje migotanie przedsionków - nawet wiele lat przed pojawieniem się cech niewydolności krążenia. Objawy pozasercowe (np. zespół cieśni nadgarstka) występują rzadko i mogą o kilka lat poprzedzać zmiany w sercu.

Mediana przeżycia od rozpoznania wynosi 3,6–4,8 lat dla ATTRwt CM, 2,6 lat dla ATTRv-CM z powodu zidentyfikowanej mutacji Val122Ile i 5,8 lat dla ATTRv-CM z powodu innych mutacji.

AHA 2020, Szczeklik 2021, amyloidoza.edu.pl, Stern 2021

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzonych przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy, jak również brak szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej określonej jak we wnioskowanym wskazaniu w Polsce oraz danych dotyczących wykorzystania zasobów: analizowanych technologii opcjonalnych oraz świadczeń opieki zdrowotnej.

Wykorzystano dane dotyczące wszystkich pacjentów, którym kiedykolwiek podczas wykonywania świadczeń finansowanych ze środków publicznych postawiono diagnozę kardiomiopatii wraz z amyloidozą niezależnie od kwalifikacji rozpoznania jako główne czy współistniejące. W związku z faktem, iż dane są sprawozdawane przez polskich praktyków klinicznych w sposób niesystematyczny, zdecydowano o przeszukiwaniu baz danych uwzględniających zarówno kody ICD-10 główne wraz z podkodami, pomijając właściwy kontekst kliniczny. Liczne analizy przeprowadzone przez AOTMiT potwierdzają, że korzystanie z baz danych gromadzonych przez NFZ wiąże się z ograniczeniami wnioskowania, niemniej jednak stanowi najbardziej wiarygodne i rzetelne źródło informacji dotyczących praktyki klinicznej.

Kierunek analiz zakładał połączenie dwóch zasadniczych grup kodów ICD-10:

- rozpoznanie amyloidozy, rozumianej jako kod główny **E85**, zgodnie z klasyfikacją jest to stan chorobowy nie obejmujący choroby Alzheimera przebiegającej z odkładaniem amyloidu, bazując na obowiązującej wersji klasyfikacji z 2019 roku podkody zostały wówczas opisane następująco:
 - **E85.0** – nieneuropatyczna dziedziczno-rodzinna amyloidoza (wrodzona, genetyczna), obejmująca stany takie jak: rodzinna gorączka śródziemnomorska oraz dziedziczna nefropatia amyloidowa;
 - **E85.1** – neuropatyczna amyloidoza dziedziczno-rodzinna obejmująca stan polineuropatii amyloidowej (wariant portugalski);
 - **E85.2** – amyloidoza dziedziczno-rodzinna, nieokreślona;
 - **E85.3** – wtórna amyloidoza układowa obejmująca amyloidozę związaną z hemodializą;
 - **E85.4** – amyloidoza ograniczona narządami, określana również jako zlokalizowana amyloidoza;
 - **E85.8** – inna amyloidoza;
 - **E85.9** – amyloidoza, nieokreślona.
- rozpoznanie kardiomiopatii rozumiane jest zarówno jako rozpoznanie zgodne z kodem głównym **I42** jak i **I43**, przy czym WHO klasyfikuje kod I43 jako kod oznaczony gwiazdką,
 - kardiomiopatia określona w kodzie I42 nie obejmuje stanów takich jak kardiomiopatia definiowana jako powikłanie ciąży lub porodu oraz charakterystycznej ze względu na patofizjologię kardiomiopatii niedokrwiennej, klasyfikacja przedstawia następujące podkody:
 - **I42.0** – kardiomiopatia rozstrzeniowa, obejmująca również kardiomiopatię zastoinową;
 - **I42.1** – kardiomiopatia przerostowa obturacyjna, ujęta łącznie ze stanem przerostowego zwężenia podaortalnego;
 - **I42.2** – inna kardiomiopatia przerostowa, rozumiana również jako każda nieobturacyjna kardiomiopatia przerostowa;
 - **I42.3** – choroba endomiokardialna (eozynofilowa), obejmująca stany takie jak zwłóknienie endomiokardialne (tropikalne) oraz zapalenie wsierdzia Löfflera;
 - **I42.4** – fibroelastoza wsierdzia oraz wrodzona kardiomiopatia;
 - **I42.5** – inne kardiomiopatie z dominującym mechanizmem restrykcyjnym, w tym kardiomiopatia zaciskająca bliżej nieokreślona (BNO);
 - **I42.6** – kardiomiopatia alkoholowa;
 - **I42.7** – kardiomiopatia spowodowana lekami i innymi czynnikami zewnętrznymi, w razie potrzeby dla tego podkodu zaleca się użycie dodatkowego kodu przyczyny zewnętrznej (rozdział XX), aby zidentyfikować przyczynę;
 - **I42.8** – inne kardiomiopatie;
 - **I42.9** – kardiomiopatia, nieokreślona, obejmująca stany zarówno pierwotne jak i wtórne;
 - kod I43 jest przeznaczony do określenia kardiomiopatii w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej, w klasyfikacji zostały ujęte cztery zasadnicze kategorie:
 - **I43.0** – kardiomiopatia w chorobach zakaźnych i pasożytniczych sklasyfikowanych gdzie indziej, w tym kardiomiopatia w błonicy;
 - **I43.1** – kardiomiopatia w chorobach metabolicznych, obejmująca stan amyloidozy serca;
 - **I43.2** – kardiomiopatia w chorobach związanych z nieprawidłowym sposobem odżywiania, w tym kardiomiopatia żywieniowa bliżej nieokreślona;
 - **I43.8** - kardiomiopatia w innych chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej, takich jak Tophi serca oraz odtarczycowa choroba serca.

Uznano, że zgodnie z podejściem analitycznym pacjent ze wskazaniem określonym we wniosku powinien być sprawozdany w bazie jako pacjent z rozpoznaniem I43.1+E85, jednak mając na uwadze zidentyfikowane

uprzednio ograniczenia określenie docelowej populacji poszerzono o kombinacje wszystkich powyższych kodów ICD-10 zgodnych z rozpoznaniem kardiomiopatii i amyloidozy.

Zakres danych objętych analizą: baza SWIAD – rodzaj i nazwa wykonywanych świadczeń, nazwa produktu kontraktowego, nazwa produktu jednostkowego, data początku oraz końca wykonywania danego świadczenia, płeć pacjenta, wiek w zaokrągleniu do pełnych lat w danym roku kalendarzowym, sprawozdawana krotność produktu jednostkowego (liczba miligram, mikrogram substancji), wartość sprawozdawana (rzeczywisty koszt poniesiony przez płatnika); baza LEK – rok sprawozdawczy, numer identyfikacyjny pacjenta, kod paskowy rozumiany jako kod EAN/GTIN lub inny w przypadku leków recepturowych sporządzanych w aptekach przez farmaceutów, ilość opakowań jednostkowych, wartość pozycji oraz kwota udzielonej refundacji, analizie poddano dane bez agregacji jako *individual patients data*. W celu określenia schematów postępowania terapeutycznego u pacjentów do kodów paskowych dołączono informacje na temat substancji czynnych z wykorzystaniem dostępu do Rejestru Produktów Leczniczych prowadzonego przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Substancje czynne agregowano pod kątem mechanizmu działania.

Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a grudniem 2020 r.

Tabela 5. Liczebność populacji z pierwszorazową diagnozą kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy na przestrzeni lat 2014-2020 w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć

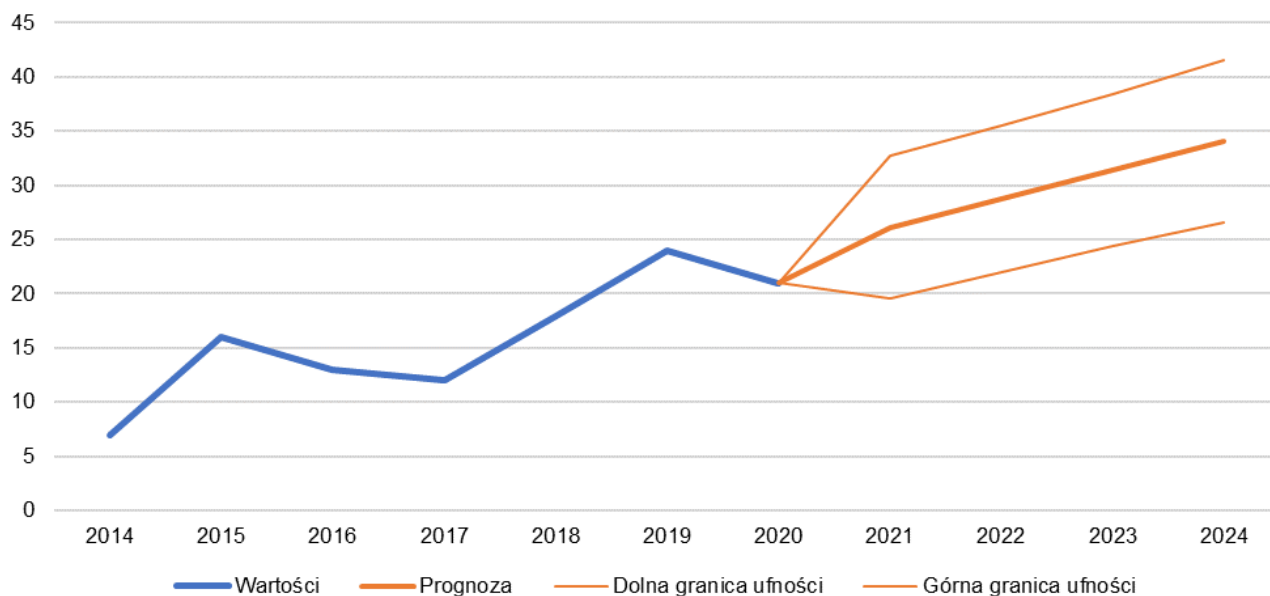
Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
K	3 42,86%	7 43,75%	8 61,54%	7 58,33%	5 27,78%	10 41,67%	9 42,86%	49 44,14%
M	4 57,14%	9 56,25%	5 38,46%	5 41,67%	13 72,22%	14 58,33%	12 57,14%	62 55,86%
Suma	7	16 + 69,57%	13 + 36,11%	12 + 25%	18 + 27,27%	24 + 26,67%	21 + 18,92%	111

odsetki wyrażone procentem w ramach wierszy z etykietami płci „K” i „M” oznaczają udział kobiet/mężczyzn w populacji włączanej do programu w danym roku

odsetki wyrażone procentem w wierszu „Suma” oznaczają przyrost roczny populacji włączanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Zidentyfikowano łącznie 111 pacjentów, którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a grudniem 2020 roku, mogących odpowiadać charakterystyce populacji docelowej, czyli pacjentów u których sprawozdano rozpoznania zgodnie z przyjętą wyżej metodologią → kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy. Kobiety stanowiły łącznie 44% populacji. Odsetek ten zmieniał się w czasie, najmniejszy udział kobiet nowo rozpoznanych odnotowano w roku 2018 (28%), z kolei najwyższy, sięgający 62% w roku 2016. Jako definicję pacjenta z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy przyjęto, że jest to nowy, niewystępujący wcześniej, identyfikator z rozliczoną co najmniej jedną jednostką świadczenia gwarantowanego.

Mając do dyspozycji odpowiednio przygotowane dane wejściowe skonstruowano model prognozy liczebności populacji, na najbliższe 4 lata kalendarzowe (2021-2024). Dane zostały przedstawiony na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Prognoza liczby nowo rozpoznanych pacjentów na podstawie danych pozyskanych od NFZ, prognoza na lata 2021-2024

Analiza danych wykazała, że w ciągu kolejnych 4 lat liczba nowych rozpoznań będzie wykazywać trend wzrostowy, mając na uwagę średnią liczbę nowych rozpoznań w latach 2014-2020, która wyniosła 15,86, oszacowano, że w kolejnych latach średnia wzrośnie do poziomu 28,26 (niemal podwojenie średniej). Spodziewany przyrost roczny populacji docelowej może wynosić między 20 a 42 pacjentów, oszacowanie to wydaje się być wiarygodne wobec dostępnych danych.

W tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki będące szacunkiem nowych rozpoznań w kolejnych latach.

Tabela 6. Prognoza liczebności populacji nowo rozpoznanych pacjentów, na lata 2021-2024

Rok	Prognoza	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
2021	26	19,52	32,75
2022	29	22,02	35,51
2023	31	24,37	38,42
2024	34	26,52	41,52

Charakterystyka populacji

Korzystając z dostępnych danych oszacowano również charakterystykę wieku populacji pacjentów z analizowanym wskazaniem. Wyliczono średni wiek pacjentów w populacji ogółem, w populacji nowo diagnozowanej w każdym roku oraz z uwzględnieniem podziału na płeć pacjentów.

Tabela 7. Charakterystyka zidentyfikowanych pacjentów pierwszorazowych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy w podziale na rok sprawozdawczy oraz płeć pacjentów

Rok/płeć	Liczba pacjentów	X ± SD (95% CI)	Min	Max
2014	7	56,37 ± 9,62 (49,24; 63,5)	41	77
K	3	58,06 ± 13,76 (42,5; 73,63)	41	77
M	4	55,06 ± 3,96 (51,18; 58,95)	52	62
2015	16	61,48 ± 9,68 (56,74; 66,23)	34	77
K	7	63,08 ± 7,78 (57,31; 68,84)	42	71
M	9	58,86 ± 11,77 (51,17; 66,54)	34	77
2016	13	57,37 ± 11,9 (50,9; 63,84)	33	77
K	8	59,32 ± 13,15 (50,21; 68,44)	33	77
M	5	52,37 ± 5,23 (47,78; 56,96)	45	60
2017	12	55,98 ± 10,72 (49,92; 62,04)	31	76
K	7	56,87 ± 12,24 (47,8; 65,94)	31	76
M	5	54,77 ± 8,1 (47,67; 61,87)	44	65
2018	18	59,53 ± 7,9 (55,88; 63,18)	42	79
K	5	63,25 ± 5,2 (58,69; 67,8)	53	69
M	13	57,29 ± 8,4 (52,73; 61,86)	42	79
2019	24	65,83 ± 11,46 (61,24; 70,42)	42	85
K	10	60,89 ± 11,13 (54; 67,79)	42	81
M	14	70,03 ± 9,99 (64,8; 75,27)	49	85
2020	21	65,55 ± 9,45 (61,51; 69,6)	47	81
K	9	64,32 ± 5,53 (60,7; 67,93)	55	77
M	12	66,47 ± 11,46 (59,99; 72,95)	47	81
Średnia ogólna	111	61,6 ± 10,94 (59,56; 63,64)	31	85

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla $\alpha=0,05$; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Średni wiek analizowanej populacji biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów w momencie pierwszego sprawozdanego świadczenia z zadaniem rozpoznaniem opisanym powyżej wyniósł $61,6 \pm 10,94$ roku życia. Analizując kolejne lata sprawozdawcze wiek nie wykazuje trendu zmian, między rokiem 2015 a 2017 średni wiek pacjentów malał, następnie rósł, w ostatnim roku zmniejszył się w porównaniu do roku 2019. Mając na uwadze opisane zmiany można zauważyć że w roku 2020 zidentyfikowano pacjentów średnio o 10 lat starszych w porównaniu do danych z roku 2014. Przyjęto, że populacja pediatryczna obejmuje pacjentów w wieku do ukończenia 17 roku życia, dla tak zdefiniowanego kryterium nie wykazano żadnych pacjentów.

Przez pierwsze pięć analizowanych lat włączano starsze kobiety w porównaniu do mężczyzn średnio o 4,45 roku życia, z kolei od 2019 roku włączani są starsi mężczyźni, średnio o 5,65 roku życia. Najmłodszym nowo zdiagnozowanym pacjentem była 31 letnia kobieta leczona od 2017 roku, z kolei najstarszym włączonym pacjentem była 85 letni mężczyzna leczony od 2019 roku.

Analiza stosowanych opcji terapeutycznych w podziale na grupy substancji czynnych

Do każdego z uzyskanych kodów paskowych przypisano zgodnie z rejestrem nazwę produktu leczniczego, substancję czynną oraz dawkę. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi przedstawionymi w następnym rozdziale pacjentom z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy proponuje się standardowe leczenie niewydolności serca, w związku z czym przeprowadzono analizy pod kątem typowego podziału substancji czynnych, wyróżniono również diuretyki, statyny, leki stosowane w cukrzycy. Korzystając z zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego Vyndaqel (w postaci wolnych kwasów tafamidisu) oraz witryny internetowej drugs.com w związku z identyfikacją potencjalnych interakcji lekowych zamieszczono również analizę rozpowszechnienia stosowanych substancji czynnych wykazujących szkodliwe interakcje z analizowaną technologią.

W trakcie analizy zidentyfikowano łącznie 1 418 pacjentoterapii, definicja pacjentoterapii oznacza sprawozdanie danej substancji czynnej w danym roku u danego pacjenta co najmniej raz. Wskazuje to na zdecydowanie szerokie spektrum stosowanych technologii lekowych w analizowanej grupie pacjentów, szczególną uwagę zwrócił dobór antybiotyków, leków przeciwcukrzycowych oraz schematów leczenia niewydolności serca. Za połowę określonych pacjentoterapii odpowiedzialne były: *furosemidum, pantoprazolum, kalii chloridum, allopurinolum, spironolactonum, atorvastatinum, ramiprilum, aciclovirum, dexamethasonum, enoxaparinum natrium, doxycyclinum, omeprazolom, amoxicillinum + acidum clavulanicum, nebivololum, prednisonum, rosuvastatinum, cyclophosphamidum, levothyroxinum natrium*. Większość wykorzystanych u pacjentów substancji czynnych jest charakterystyczna dla leczenia chorób sercowo naczyniowych, aczkolwiek w tych najczęściej wykorzystywanych znalazły się również:

- benzimidazole hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez blokowanie pompy protonowej,
- inhibitor oksydazy ksantynowej hamujący biosyntezę kwasu moczowego,
- selektywny, kompetycyjny inhibitor reduktazy HMG-CoA, ograniczającej szybkość syntezy cholesterolu,
- syntetyczny analog nukleozydu purynowego, który hamuje namnażanie się wirusów typu *herpes*,
- niefluorowany glikokortykosteroid o dobrze poznanych właściwościach antyalergicznym oraz syntetyczna pochodna kortyzolu,
- antybiotyki należące do tetracyklin oraz beta-laktamów, wykazujące szerokie spektrum działania,
- cytostatyk alkilujący, analog iperytu azotowego,
- oraz hormony tarczycy.

Mając na uwadze powyższe należy uznać, że pacjenci z grupy docelowej wskazywanej we wniosku to cechująca się wysoką niejednorodnością grupa pacjentów obciążona wielochorobowością. Wśród chorób współistniejących dostrzega się rozpowszechnienie choroby wrzodowej żołądka, dny moczanowej, dyslipidemii (chorób żywieniowo zależnych), zakażeń i infekcji, chorób ze spektrum alergii, ale również nowotworów czy chorób tarczycy.

Powyższe wnioski powinny być dostrzeżone przy ocenie populacji docelowej oraz zaspokojenia dotychczas niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych populacji docelowej.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi)

Tabela 8. Rozpowszechnienie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Ramiprilum</i>	5	4	5	7	8	10	8	47
<i>Enalapriili maleas</i>			1		2		1	4
<i>Captoprilum</i>		1						1
<i>Lisinoprilum</i>							1	1
<i>Ramiprilum + Amlodipinum</i>					1			1

Najczęściej stosowaną substancją czynną z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny był ramipryl, który stosowano łącznie przez 48 pacjentoterapii, włączając w to technologię skojarzoną z amlodypiną. Podawanie

ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Wykazano skuteczność jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA leczonych lekami moczopędnymi i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Wykorzystanie ACEi nie wykazuje trendu wzrostowego w analizowanej grupie pacjentów, utrzymuje się na względnie stałym poziomie.

Leki β -adrenolityczne

Tabela 9. Rozpowszechnienie stosowania leków β -adrenolitycznych w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Nebivololum</i>		3	3	3	4	5	2	20
<i>Carvedilolum</i>	1	4	3		3	5	1	17
<i>Metoprololi tartras</i>		4				5	1	10
<i>Bisoprololi fumaras</i>			2			1		3

Wśród pacjentów w terapii niewydolności serca najczęściej stosowaną substancją czynną z beta-blokerów był nebiwolol, na podobnym poziomie było wykorzystanie karwedilolu, które stosowano łącznie przez 37 pacjentoterapii, na dalszych pozycjach znalazł się metoprolol i bisoprolol. Głównym działaniem tej grupy farmaceutycznej jest rozszerzenie naczyń krwionośnych za pośrednictwem tlenu azotu oraz działania stabilizujące błonę komórkową (I-enancjomer). Uwagę zwraca fakt, że dawki leków β -adrenolitycznych powinny być dostosowana dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów z niewydolnością nerek oraz pacjentów z niewydolnością wątroby. Analizując dane pacjentów ze wskazaniem będącym przedmiotem analizy należy przyjąć, że wykorzystanie beta-adrenolityków dotyczy nieznacznego odsetka pacjentów, rozpowszechnienie stosowania wykazuje trend spadkowy.

Antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB)

Tabela 10. Rozpowszechnienie stosowania antagonistów receptora dla angiotensyny w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Valsartanum</i>		4	2	3		1		10
<i>Telmisartanum</i>					1	3	1	5
<i>Losartanum kalicum</i>			2					2
<i>Valsartanum + Hydrochlorothiazidum</i>		1		1				2
<i>Irbesartanum</i>						1		1

Antagoniści receptora dla angiotensyny, zwane również sartanami w ubiegłym roku były wykorzystywane wyłącznie przez jednego pacjenta. Łączne wykorzystanie wyniosło 23 pacjentoterapii, z tym że w dwóch przypadkach stosowano technologię substancji złożonych, w skojarzeniu z hydrochlorotiazidem. Sartany wykazują działanie przeciwnadciśnieniowe, jak również poprawę w zakresie poprawy objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, uwzględniając stan po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego. Stosowanie sartanów wśród analizowanej grupy pacjentów nie jest powszechne, zaobserwowano trend spadkowy rozpowszechnienia pacjentoterapii.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)

Tabela 11. Rozpowszechnienie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Spironolactonum</i>	3	5	8	8	12	12	9	57

Z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego zidentyfikowano wyłącznie spironolakton, stosowany przez pacjentów w narastającym odsetku rozpowszechnienia. Odnotowano łącznie 57 pacjentoterapii na przestrzeni siedmiu ostatnich lat. Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym spironolakton może być stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego innego niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia oraz w pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory. Wskazanie rejestracyjne obejmuje m.in. leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca (grupa III-IV NYHA) jako uzupełnienie standardowego leczenia oraz w leczeniu nadciśnienia jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe. Spironolakton wywiera działanie moczopędne i oszczędzające potas, zwiększa wydalanie sodu i wody, zatrzymując jednocześnie potas i magnez. Spironolakton hamuje również w korze nadnerczy biosyntezę aldosteronu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

Mając na uwadze, że w analizowanej populacji odnotowano wyłącznie pacjentów dorosłych można domniemywać, że spironolakton stosowany jest przez pacjentów w cięższym stopniu zaawansowania choroby niż wnioskowane. Głównym argumentem na poparcie postawionej tezy jest konstrukcja kryterium włączenia pod względem klasy czynnościowej NYHA.

Diuretyki

Tabela 12. Rozpowszechnienie stosowania zidentyfikowanych diuretyków w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Furosemidum</i>	6	12	12	7	18	17	15	87
<i>Spironolactonum</i>	3	5	8	8	12	12	9	57
<i>Indapamidum</i>	1	1		4	2	2	4	14
<i>Amiloridi hydrochloridum + Hydrochlorothiazidum</i>	1	1		1		1		4
<i>Valsartanum + Hydrochlorothiazidum</i>		1		1				2
<i>Indapamidum + Amlodipinum</i>				1				1

Diuretyki były najczęściej stosowaną grupą farmaceutyczną środków wśród analizowanej grupy pacjentów, ponieważ na przestrzeni 7 ostatnich lat odnotowano łącznie 175 pacjentoterapii. Wśród najczęściej wykorzystywanych był bloker receptora aldosteronu omówiony wyżej oraz diuretyk pętlowy o silnym i stosunkowo szybkim działaniu moczopędnym. W przypadku niewydolności serca furosemid powoduje ostre zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (poprzez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych), jak również zmniejsza reaktywność naczyń krwionośnych na katecholaminy.

Inhibitory kanału If

Tabela 13. Rozpowszechnienie stosowania inhibitorów kanału If w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Ivabradinum</i>		2	2			1	4	9

Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca przez wybiórcze i swoiste działanie na prąd I_f rozrusznika serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Skuteczność iwabradyny wykazano dla działania przeciwdławicowego i przeciwniedokrwiennego. Iwabradyna była stosowana przez pojedynczych pacjentów z analizowanej populacji.

Statyny

Tabela 14. Rozpowszechnienie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Atorvastatinum</i>	3	6	5	6	7	10	10	47
<i>Rosuvastatinum</i>	1	1	2	2	2	8	4	20
<i>Simvastatinum</i>	1	4		2	1	1		9

Statyny były dość często stosowane przez pacjentów, łącznie 76 zidentyfikowanych pacjentoterapii. Jako grupa farmakoterapeutyczna są wskazane do stosowania jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów. Przez ustalone działanie terapeutyczne są zalecane jako zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym. Zaobserwowano trend wzrostowy rozpowszechnienia stosowanych pacjentoterapii.

Interakcje

Tabela 15. Rozpowszechnienie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w zidentyfikowanej populacji pacjentów na przestrzeni lat 2014-2020

Substancja czynna	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
<i>Furosemidum</i>	6	12	12	7	18	17	15	87
<i>Rosuvastatinum</i>	1	1	2	2	2	8	4	20
<i>Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</i>	1	1	5	1	6	3	1	18
<i>Tramadoli hydrochloridum + Paracetamololum</i>		2	1	1	3	5	2	14
<i>Natrii valproas + Acidum valproicum</i>					2	1		3
<i>Methotrexatum</i>		1		1				2

W toku prac przeanalizowano zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego Vyndaqel (w postaci wolnych kwasów tafamidisu) pod kątem identyfikacji możliwych problemów w stosowaniu wnioskowanej technologii medycznej, rozumianych jako potencjalne interakcje z innymi substancjami czynnymi stosowanymi przez pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z wnioskowanym. Poza analizą dokumentacji oraz identyfikacją mechanizmów działania, przeprowadzono przeszukiwanie witryny internetowej [drugs.com](https://www.drugs.com).

W badaniach wykazano, że substancja czynna tafamidis w dawce 61 mg/dobę działa hamująco wobec transportera błonowego BCRP, przez co może powodować interakcje międzylekowe z substratami transportera takimi jak metotreksat, rosuwastatiną, imatynib. Działanie hamujące zostało również zidentyfikowane wobec transporterów wychwytu OAT1 i OAT3, co ma przełożenie na ryzyko interakcji z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, bumetanidem, furosemidem, lamiwudyną, metotreksatem, oseltamiwirem, tenofowirem, gancyklowirem, adefowirem, cydofowirem, zidowudyną oraz zalcytabiną. Tafamidis może zmniejszać stężenie tyroksyny całkowitej w surowicy, nie zmieniając jednocześnie wartości stężenia wolnej tyroksyny (T4) ani hormonu tyreotropowego (TSH).

Mając na uwadze powyższe zidentyfikowano grupę substancji czynnych stosowanych w analizowanej populacji, których stosowanie może przekładać się na problemy we wdrożeniu leczenia tafamidisem. Odnotowano, że łącznie 144 stosowane pacjentoterapie mogą wchodzić w niekorzystne interakcje lekowe. Powyższe wyniki powinny być uwzględnione przy ocenie populacji docelowej.

Analiza stosowanych świadczeń

Analizowano również jakie świadczenia zostały rozliczone u pacjentów, ze względu na liczebność zastosowanych unikatowych nazw produktów jednostkowych, dane przeanalizowano z zachowaniem niższego stopnia szczegółowości. Zidentyfikowano, że zdecydowana większość, stanowiąca powyżej 50% wszystkich rozliczonych świadczeń związana była z typowymi świadczeniami rozliczanymi u pacjentów kardiologicznych oraz jedno świadczenie charakterystyczne dla problemu zdrowotnego. Wspomnianymi produktami jednostkowymi były: inne choroby układu krążenia >17 r.ż., porada lekarska udzielona w miejscu udzielania świadczeń (porada finansowana w ramach kapitaacji), zaawansowana niewydolność krążenia, świadczenia W15 – specjalistyczne 5-go typu oraz wrodzone wady metaboliczne <66 r.ż.

Z innych świadczeń specjalnego zainteresowania wyróżniono sprawozdaną hospitalizację związaną z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca. Kwalifikacja miała miejsce w roku 2019, w roku następnym dokonano przeszczepu. Był to wyłączny przypadek pacjenta ze zidentyfikowaną historią transplantacyjną, co stanowi zdecydowanie nieliczną grupę.

U trzech pacjentów dokonano wszczepienia kardiowertera-defibrylatora jedno-/dwujamowego, w latach 2018, 2019, 2020. Poza świadczeniami związanymi z leczeniem u pacjentów schorzeń sercowo naczyniowych, często sprawozdawanymi były również świadczenia związane z nefrologią rozliczone u 10% populacji docelowej. Rozliczono następujące produkty: inne choroby nerek >65 r.ż., inne choroby nerek <66 r.ż., przewlekła niewydolność nerek, ciągle leczenie nerkozastępcze, L84 inne choroby nerek, nerki pomiar diurezy - 2 pkt., nerki założenie cewnika dializacyjnego - 3 pkt.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society of Cardiology (ESC),
- American Heart Association (AHA)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Japan Circulation Society (JCS)
- Canadian Cardiovascular Society (CCS)
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.11.2021 r., odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ESC 2021, AHA 2020, JCS 2020, CCS 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC 2021 (Europa)</p>	<p>Postępowanie w amyloidozie serca obejmuje 2 obszary: leczenie i zapobieganie powikłaniom sercowym, a także zatrzymywanie lub opóźnianie odkładania się amyloidu.</p> <p>Specyficzne leczenie farmakologiczne dostępne dla pacjentów z ATTR obejmuje stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tafamidisu, stabilizator TTR (u pacjentów z ATTRwt i ATTRv z kardiomiopatią); • Patisiranu, wyciszacz TTR (u pacjentów z ATTRv z kardiopatią ± polineuropatią); • Inotersenu, wyciszacz TTR (u pacjentów z ATTRv z polineuropatią). <p>Tafamidis jest obecnie jedynym lekiem, który wykazał skuteczność w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z ATTRwt i ATTRv z kardiomiopatią. Jego stosowanie powinno być rozważone u pacjentów, w przypadku których istnieje szansa na poprawę przeżycia.</p>
<p>CCS 2020 (Kanada)</p>	<p>Leczenie amyloidozy serca zostało podzielone na dwie równoległe terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie objawowe następstw sercowych, w tym niewydolności serca i arytmii; • terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby. <p>Leczenie objawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki β-adrenolityczne, ACEI, ARB są często słabo tolerowane przez pacjentów z amyloidozą serca, a jeśli jest to wskazane, należy stosować je z dużą ostrożnością; • ograniczone dane sugerują zwiększone ryzyko miejscowej toksyczności digoksyny i blokerów kanału wapniowego. Należy ich unikać lub stosować w sposób ostrożny; • pomimo ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tradycyjnych terapii w HF, stosowanie diuretyków pętlowych, MRA oraz diuretyków tiazydowych jest uważane za podstawę leczenia wspomagającego HF; • zaleca się rozważenie przeszczepu serca u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca w przebiegu amyloidozy bez obciążeń pozasercowych, u których ryzyko progresji choroby uważa się za niskie i (lub) wykazano podatność na leczenie modyfikujące przebieg choroby (silna rekomendacja, dane naukowe o umiarkowanej jakości); • pacjentom z migotaniem przedsionków, w przypadku braku przeciwwskazań zaleca się leki przeciwzakrzepowe (silna rekomendacja, dane naukowe niskiej jakości); • pacjentom z objawową bradykardią zaleca się wszczepienie rozrusznika serca; • wybranym pacjentom zaleca się implantację defibrylatora.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilizator TTR tafamidis jest zalecany pacjentom z ATTRwt lub ATTRh z kardiomiopatią z klasą I-III wg NYHA (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody); • „wyciszacze” TTR inotersen lub patisiran są zalecane dla pacjentów z ATTRh z objawami polineuropatii (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody); • transplantacja wątroby dla pacjentów z ATTRh; • inne tj. diflunisal, połączenie doksycykliny i kwasu tauroursodeoksychołowego (TUDCA) lub kwasu ursodeoksychołowego (urzodiol), galusan epigallokatechiny (EGCG; ekstrakt z zielonej herbaty). Żadna z tych substancji nie była rygorystycznie testowana, jednak mogą one stanowić alternatywę terapeutyczną dla pacjentów, dla których zatwierdzone terapie nie są dostępne. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Dowody naukowe zostały ocenione przy użyciu podejścia Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) i na podstawie tej analizy sformułowano zalecenia.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p>
<p>JCS 2020 (Japonia)</p>	<p>Terapia pacjentów z ATTR opiera się na leczeniu objawów niewydolności i arytmii oraz na leczeniu przyczynowym amyloidozą serca.</p> <p>Pacjenci z HF powinni otrzymywać leczenie farmakologiczne, oparte na lekach β-adrenolitycznych, ACEI, ARB, diuretykach pętlowych. Jednak zalecenia wskazują na fakt, iż istnieją ograniczone dowody wskazujące na skuteczność ww. leczenia w grupie pacjentów z amyloidozą serca.</p> <p>Terapie modyfikujące przebieg choroby w ATTRh obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantację wątroby - długoterminowe dowody na skuteczność u pacjentów z wczesną postacią wariantu V30M (zatrzymanie lub nieznaczna poprawa uszkodzenia nerwów obwodowych w przypadku przeszczepienia we wczesnym stadium choroby) [IC/BIVb] • Tafamidis - zahamowanie progresji neuropatii obwodowej u pacjentów z V30M. Zmniejszenie częstości zgonów z wszystkich przyczyn i hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia. Zahamowanie pogorszenia objawów niewydolności serca. Doskonały profil bezpieczeństwa i dobre <i>compliance</i>, ponieważ lek jest podawany raz dziennie, drogą doustną. [IB/BII] • Patisiran - zatrzymanie lub niewielka poprawa neuropatii obwodowej. Zahamowanie pogarszania się parametrów echokardiograficznych. <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>IC/BIVb – Dowód i/lub ogólna zgoda, że dany procedura lub leczenie jest przydatne i skuteczne, konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań klinicznych, badania retrospektywne i rejestry/siła rekomendacji umiarkowana, na podstawie badań epidemiologicznych (badania kontrolne, przekrojowe).</i></p> <p><i>IB/BII - Dowód i/lub ogólna zgoda, że dany procedura lub leczenie jest przydatne i skuteczne, dane z pojedynczego badania RCT lub dużego badania nie-RCT/siła rekomendacji umiarkowana, na podstawie jednego lub więcej RCT.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AHA 2020 (USA)	<p style="text-align: center;">Potwierdzona amyloidoza sercowa</p> <p>Niewydolność serca (HF)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie wykazano, aby standardowe leczenie HF za pomocą ACEI/ARB /ARNI, BB, antagonisty aldosteronu przynosiło korzyści kliniczne. - Dostępne diuretyki pętlowe w celu opanowania niedrożności - Przeszczep serca u wybranych pacjentów z HF w stadium D <p>Leki modyfikujące przebieg choroby</p> <p>ATTRwt-CM</p> <ul style="list-style-type: none"> Tafamidis Diflusinal <p>ATTRv</p> <ul style="list-style-type: none"> Kardiomiopatia <ul style="list-style-type: none"> Tafamidis Diflusinal Kardiomiopatia + Neuropatia <ul style="list-style-type: none"> Inotersen Patisiran Tafamidis Diflusinal Neuropatia <ul style="list-style-type: none"> Inotersen Patisiran Diflusinal <p>Arytmia</p> <p>Terapia medyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> - Migotanie przedsionków: kontrola częstości/rytmu, kardiowersja/abłacja - Zalecane DOAC/WKA w migotaniu przedsionków <p>Terapia urządzeniami</p> <ul style="list-style-type: none"> - PPM w przypadku bloku serca - ICD u wybranych pacjentów z VT/niedawnym SCD - CRT u wybranych pacjentów zależnych od PPM <p>na schemacie przedstawiono zgodnie z publikacją oryginalną nazwę „Diflusinal” będącą omyłką edytorską powieloną w materiałach wnioskodawcy, prawidłowa nazwa substancji to diflunisal (pol. diflunizal)</p> <p style="text-align: right;">Źródło: APD Vyndaqel</p> <p>Wśród leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu ATTR wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilizatory TTR: <ul style="list-style-type: none"> - diflunisal (niesteroidowy lek przeciwzapalny, który stabilizuje TTR in vitro), - tafamidis (stabilizator TTR, który wiąże się z miejscem wiążącym tyroksynę w TTR), - AG10 (stabilizator TTR, który wiąże się z tetramerem i naśladuje kointrygację mutacji TTR T119M. Badanie III fazy skuteczności aktualnie w toku²). • „wyciszacze” TTR (leki wyciszające białko TTR ukierunkowane na wątrobową syntezę TTR): <ul style="list-style-type: none"> - patisiran (podawany dożylnie siRNA, który degraduje TTR mRNA), - inotersen (podawany podskórnie jednoniciowy oligonukleotyd antysensowny, który wiąże się z TTR mRNA, prowadząc do jego degradacji). <p>Sila rekomendacji: brak</p>

² acoramidis, dawniej znany jako AG-10. Badanie fazy 2 z acoramidisem u pacjentów z ATTRv-CM i ATTRwt-CM wykazało bezpieczeństwo, zmniejszenie śmiertelności i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych po 15 miesiącach w porównaniu z pacjentami w grupie placebo badania ATTR-ACT. Obecnie trwa faza 3: Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR bute-CM) + Open-Label Safety Study of Acoramidis (AG10) in Symptomatic ATTR Participants,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03860935?term=ATTRibute-CM&draw=2&rank=1>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988386?term=AG10&draw=2&rank=1>

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi pacjentom z amyloidozą serca zaleca się standardowe terapie w leczeniu niewydolności serca i/lub arytmii. Przy czym istnieją ograniczone dowody na korzyści kliniczne stosowania leków z grupy ACEI, ARB, ARNI i leków β -adrenolitycznych w terapii HF. Wszystkie przedstawione rekomendacje wskazują na korzyści stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, tj. tafamidisu, patisiranu i inotersenu.

Tafamidis jest lekiem, który wykazał skuteczność w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z ATTRwt i ATTRh z kardiomiopatią. Skuteczność patisiranu i inotersenu została potwierdzona u pacjentów z polineuropatią \pm kardiomiopatią w przebiegu ATTRh.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Krystian Wita śląski Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec małopolski Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii
Leki możliwe do zastosowania	tafamidis 61 mg lub tafamidis 80 mg ³	Tafamidis
Leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	tafamidis klasa I zaleceń poziom dowodów B dla hTTR-CA (dziedzicznej) w NYHA I lub II dla zmniejszenia objawów, hospitalizacji z przyczyn sercowonaczyniowych i zgonu (wytyczne ESC postępowania w niewydolności serca 2021) tafamidis klasa I zaleceń poziom dowodów B dla wtTTR-CA (typ dz ki) w NYHA I lub II dla zmniejszenia objawów, hospitalizacji z przyczyn sercowonaczyniowych i zgonu (wytyczne ESC postępowania w niewydolności serca 2021)	Tafamidis – zalecany wg Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca (Theresa A McDonagh et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Vol.42, 36, 21 Sept 2021, 3599-3726
Leki stosowane aktualnie w Polsce	tafamidis stosowany jest być może (?) aktualnie w ramach programów klinicznych	Tafamidis
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Tradycyjne leki stosowane w leczeniu przewlekłej niewydolności serca są źle tolerowane w tej etiologii HF (sztywna słabo podatna lewa komora o wysokim ciśnieniu napelniania) przez pacjentów i nie powinny być stosowane, tj. inhibitory enzymu konwertującego, sartany, ARNI, beta-blokery)	W chwili obecnej nie ma zarejestrowanych w Polsce innych leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu przyczynowym kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Potencjalnie dostępną opcją jest przeszczepienie serca i/lub wątroby, która jest ograniczona złożonością techniczną, dostępnością narządów, liczbą ośrodków wykonujących procedurę w tym konkretnym wskazaniu. Z uwagi na złożony obraz amyloidozy transtyretynowej u dużego odsetka pacjentów należałoby wykonać łączony przeszczep serca i wątroby, którego wykonywanie jest ograniczone aktualnie do jednego ośrodka w Polsce. Ponadto często pacjenci często nie kwalifikują się do tej procedury z powodu schorzeń współistniejących. Stąd niewiele ka liczba pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej może być leczona łączonym przeszczepem serca i wątroby

3.5. Refundowane technologie medyczne

Brak refundowanego leczenia przyczynowego. Pacjenci poddawani są obecnie leczeniu odpowiedniemu dla niewydolności serca.

³ 61 mg tafamidisu odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu (przyj. analityka za ChPL Vyndaqel).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 18. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
placebo	<p>Według zebranych wytycznych, obecnie podstawą leczenia kardiomiopatii w przebiegu ATTR-CM jest leczenie objawowe niewydolności serca. Oceniana interwencja jest więc jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w badanym wskazaniu.</p> <p>W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla tafamidisu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla tafamidisu w praktyce klinicznej jest placebo.</p>	wybór zasadny

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 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy cierpiący na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM)	<i>nie przedstawiono</i>	populacja nie uwzględnia w kryteriach wyłączenia istotnych okoliczności klinicznych dla produktu Vyndaqel
Interwencja	tafamidis w dawkowaniu zgodnym z ChPL	<i>nie przedstawiono</i>	interwencja powinna być określona również jako megluminian tafamidisu
Komparatory	placebo	<i>nie przedstawiono</i>	zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	zgon z dowolnej przyczyny, częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu, zmiana wyn ku KCCQ-OS, zdarzenie niepożądane	<i>nie przedstawiono</i>	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienna, badania obserwacyjne lub opisowe niezależne raporty oceny technologii medycznych; kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, listy do redakcji, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych	metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji publikacja w języku polskim lub angielskim	brak publikacji pełnotekstowej	kryteria zdefiniowane poprawnie

KCCQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score; wynik całkowity kwestionariusza kardiomiopatii z Kansas, 23-elementowy, wykonywany samodzielnie przez pacjentów, specyficzny dla niewydolności serca instrument oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, zawierający 8 domen [ograniczenia fizyczne, specyfika objawów, częstotliwość występowania objawów, obciążenie objawami (nasilenie objawów), całkowita punktacja objawów, jakość życia, samowystarczalność, ograniczenia społeczne]

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Elsevier),
- The Cochrane Library.

Ponadto przeszukano:

- bibliografie odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych,
- rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu);

Jako datę wyszukiwania w przypadku medycznych baz danych podano 8 kwietnia 2020 r., w związku z planowaną datą złożenia wniosku refundacyjnego wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie aktualizacyjne datowane na 31 marca 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy pod kątem skonstruowanej strategii wyszukiwania zostało przeprowadzone prawidłowo, jednak co do zasady wątpliwości budzą następujące kwestie:

- populacja, której dotyczy przegląd została opisana w sposób mało szczegółowy, w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono ponadto żadnych kryteriów wyłączenia, należy mieć na uwadze, że przegląd systematyczny prowadzony na rzecz procesu refundacyjnego powinien uwzględniać warunki określone zarówno przez odpowiednią ChPL jak i propozycję programu lekowego;
- interwencję w ramach analiz określono jako tafamidis, wnioskodawca został wezwany pismem ws. wymagań minimalnych do sprostowania szeregu nieprawdziwych informacji, ponieważ badanie kliniczne dotyczyło megluminianu tafamidisu, a wnioskowany produkt leczniczy zawiera wolne kwasy tafamidisu, dla których zostały przeprowadzone jedynie badania mające na celu wykazanie biorównoważności, mając na uwadze powyższe, podkreślenia wymaga sytuacja, w której nie przedstawiono badań RCT dla wnioskowanej interwencji względem komparatora będącego standardem postępowania (placebo). Analiza została uzupełniona o dowody wskazujące na biorównoważność megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg z wolnymi kwasami tafamidisu w dawce 61 mg – technologia będąca przedmiotem wniosku. Przyjęto, że dla właściwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zostanie dopuszczony dowód z interwencji biorównoważnej, zgodnie z podejściem urzędów rejestracyjnych;
- odnośnie punktów końcowych, właściwych do oceny efektów terapii w populacji docelowej należało wskazać również punkty właściwe do wykazania biorównoważności z megluminianem tafamidisu;

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 11 października 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych oraz jeden raport HTA. Wszystkie z odnalezionych przeglądów były analizą jakościową, bez możliwości meta-analizowania danych, ponadto włączone przeglądy systematyczne uzyskały krytycznie niską ocenę wiarygodności, ponieważ spełniały więcej niż jeden punkt w domenach krytycznych. Należy wskazać, że włączone w przeglądach badania dotyczące populacji pacjentów z ATTR-CM dziedzicznym lub typu dzikiego zawierały wyłącznie wyniki z badania o akronimie ATTR-ACT, jako porównywane opcje terapeutyczne wskazano technologie niezgodne z doбором komparatorów w niniejszej analizie: diflunisal, inotersen, patisiran, doksycyklina i kwas tauroursodeoksycholowy lub kwas ursodeoksycholowy, ekstrakt z zielonej herbaty.

Mając na uwadze powyższe, czyli niską wartość dowodową oraz brak przeprowadzonych analiz ilościowych odstąpiono od przedstawiania odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych w ramach AWA.

Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zostało przedstawione w rozdziale **2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych** AKL wnioskodawcy.

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją ATTR-ACT wraz z dodatkową analizą LTE porównujących bezpieczeństwo i skuteczność dawek 80 mg i 20 mg megluminianu tafamidisu z placebo. W fazie przedłużonej po 20 lipca 2018 r. wprowadzono zmiany do protokołu badania, po których wszyscy pacjenci otrzymywali tafamidis w dawce 61 mg, co w opinii analityków Agencji cechuje się działaniem mogącym istotnie zaburzać możliwość wnioskowania.

Ze względu na cele oraz analizę charakterystyki włączonych badań analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu w ramach AWA wyników badania **ATTR-ACT** wraz z zasadnymi do uwzględnienia wynikami fazy **ATTR-ACT LTE** oraz stanowiących podstawę do uznania biorównoważności między tafamidisem oraz megluminianem tafamidisu **Lockwood 2020**.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 20. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ATTR-ACT <i>Źródło finansowania:</i> Pfizer, Inc.	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie III fazy Liczba ośrodków: 48 ośrodków w 13 krajach Liczba ramion: 3 Randomizacja: 2:1:2 Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: superiority Interwencja: megluminian tafamidisu 20 mg megluminian tafamidisu 80 mg PLC Okres obserwacji: 30 miesięcy dodatkowe 60 miesięcy w ramach LTE	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-90 lat; - kardiomiopatia w przebiegu ATTRwt lub ATTRm potwierdzona obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych; - zajęcie serca potwierdzone za pomocą echokardiografii grubość przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm; - niewydolność serca w wywiadzie, z co najmniej jedną hospitalizacją; - NT-proBNP \geq 600 pg na mililitr, 6MWT przekraczający 100 m; - udokumentowana kardiomiopatia amyloidowa TTR, zgodnie z obowiązującym w danej instytucji standardem postępowania; - bez hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - zgoda na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 28 dni po podaniu ostatniej dawki przypisanego leczenia. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność serca o podłożu innym niż ATTR-CM; - niewydolność klasy IV w skali NYHA; - przeszczep wątroby lub serca; - wszczepione urządzenie wspomagające pracę serca; - niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, eGFR $<$25; - poważne niedożywienie; - stosowanie niedozwolonych w protokole NLPZ; 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> - hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych - zgonów z dowolnej przyczyny, - hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> - zmiany wyniku podstawowego w 6MWT, - zmiana wyniku KCCQ-OS

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - nadużywanie narkotyków lub alkoholu; - pacjenci wymagający leczenia blokerami kanału wapniowego lub glikozydami naporstnicy; - wirusowe zapalenia wątroby typu B, typu C lub HIV; - udział w innych badaniach; - poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu; - kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią lub nie stosujący antykoncepcji; - pacjenci z udokumentowanym wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego. <p>Liczba pacjentów: MegT 20 mg: 88 MegT 80 mg: 176 PLC: 177</p>	

MegT – megluminian tafamidisu, PLC – placebo, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, eGFR – znormalizowany wskaźnik przesączu kłębuszkowego, NYHA – skala niewydolności serca New York Heart Association, KCCQ-OS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score; wynik całkowity kwestionariusza kardiomiopatii z Kansas, 6MWT – wynik dystansu pokonanego w trakcie sześciominutowego marszu, LTE – długoterminowe wydłużenie fazy badania

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale **22 Aneks 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji** AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych badań włączonych przez dwóch niezależnie pracujących analityków, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby. Oceny dokonano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad oraz zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Nieppełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Ocena ogólna
	niskie	nieznane	niskie	wysokie	wysokie	niskie	wysokie
ATTR-ACT	właściwa randomizacja 2:1:2	brak danych	badanie opisane jako zaślepienie	brak zaślepienia	różnica w odsetku pacjentów utraconych >10%	opis wyników dla wszystkich punktów	wysokie ryzyko błędu dla >1 kluczowych domen

W związku z wysokim ryzykiem związanym z brakiem zaślepienia oceny efektów oraz z różnicą w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami >10%, oceniono, że badanie charakteryzuje się ogólnym wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.

Metodologicznie jakość badania ATTR-ACT została przeprowadzona przez wnioskodawcę w sposób prawidłowy, analitycy Agencji podzielają ocenę niskiej jakości wiarygodności przeprowadzonego badania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca poza ograniczeniem jakości dotyczącym braku zaślepienia oceny wyników dla skuteczności oraz istotną różnicą w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji zwraca również uwagę na sposób przedstawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT. W badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 80 mg megluminianu tafamidisu, 20 mg megluminianu tafamidisu lub placebo (w stosunku 2:1:2). Wyniki analizy dla megluminianu tafamidisu przedstawiono łącznie dla obu dawek, co może wpływać na jakość wyników skuteczności, ze względu na przyjmowanie przez część pacjentów dawki niższej niż zalecana w analizowanym wskazaniu (61 mg tafamidisu odpowiadającego 80 mg megluminianu tafamidisu).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy podkreślają, że istotnym ograniczeniem jest prezentacja wyników łączonych dla dawek 20 i 80 mg megluminianu tafamidisu w ramach głównej publikacji z badania. Uwagę zwraca również fakt istotnie starszych pacjentów przyjmujących dawkę 80 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących 20 mg (mediana 76 vs. 73,5 l; $p = 0,0405$), co może rzutować na wnioskowanie oraz dodatkowo obniżyć skuteczność randomizacji. Różnice odnotowano również w udziale kobiet, który dla grup 80 mg MegT i PLC był podobny, jednak w przypadku grupy przyjmującej 20 mg MegT był dwukrotnie niższy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił ograniczenia dotyczące wnioskowania na podstawie przeprowadzonych prac analitycznych. Zdaniem wnioskodawcy głównym ograniczeniem analizy jest brak alternatywnej metody leczenia pacjentów z ATTR-CM. Porównanie bezpośrednie megluminianu tafamidisu było możliwe jedynie z placebo (badanie ATTR-ACT). Zwrócono również uwagę, że na podstawie dokonanego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazano, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym tafamidisu lub megluminianu tafamidisu porównywano by do komparatora innego niż placebo).

Wnioskodawca przyznaje również, że szczególnym ograniczeniem jest niezgodność populacji przedstawionej w kryteriach dla populacji, interwencji i komparatora zakładanej w przeglądzie, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria programu a populacją, dla której prezentowane są wyniki w badaniu ATTR-ACT. Przynależne badania i publikacje w głównej mierze dotyczą leczenia pacjentów z zastosowaniem megluminianu tafamidisu w dawkach 20 mg lub 80 mg lub łącznie, podczas gdy wnioskowaną interwencją są wolne kwasy tafamidisu w dawce 61 mg.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji podzielają podniesione przez wnioskodawcę ograniczenia dotyczące specyfiki choroby, czego powodem są skąpe dane kliniczne oraz niezgodności interwencji pomiędzy przedmiotem wniosku a przeprowadzonym badaniem klinicznym.

Uwagę zwraca jednak brak odniesienia się przez wnioskodawcę do istotności klinicznej prezentowanych wyników, szczególnie dla testu 6MWT oraz wyniku uzyskanego w KCCQ-OS. W przypadku tak powszechnie używanych narzędzi pomiarowych niezbędnym elementem jest wizualizacja, na podstawie przeglądu literatury, w szczególności uwzględniającego doświadczenia ekspertów klinicznych z dziedziny medycyny obejmującej problem zdrowotny czy uzyskiwane wyniki obok czysto matematycznej istotności statystycznej mają rzeczywiste przełożenie na stan pacjenta → przedstawienie minimalnych różnic istotnych klinicznie. Ze względu na fakt, że AWA jest dokumentem sporządzonym nie tylko na potrzeby oceny danego wniosku analitycy Agencji przeprowadzili stosowny przegląd i uwzględnili w wynikach analizy skuteczności różnice istotne klinicznie.

Kolejną kwestią, co do której wnioskowanie na podstawie wyników badania ATTR-ACT jest ograniczone, jest wykazanie niejednorodności uzyskiwanych wyników dla jednego z pierwszorzędných punktów końcowych jakim były hospitalizacje z przyczyn sercowo naczyniowych. Wykazano bowiem istotną statystycznie przewagę placebo nad interwencją w przypadku analizy subpopulacji pacjentów zdiagnozowanych w klasie III zgodnie z NYHA na początku badania. Problem ten był przedmiotem dyskusji zamieszczonej w czasopiśmie z publikacją pełnotekstową, jednak autorzy badania odnieśli się w sposób zdawkowy powielając tekst zamieszczony w części z dyskusją wspomnianej publikacji. Wnioskodawca nie przedstawił żadnych dodatkowych danych dotyczących analiz w populacji pacjentów z III klasą NYHA, a jak wykazano w raporcie CADTH 2020 u 2 pacjentów odnotowano dalsze pogorszenie do klasy IV, pogorszenie do klasy III odnotowano u 39 pacjentów stanowiących niemal 1/5 łącznej populacji przyjmującej megluminian tafamidisu. Należy zaznaczyć, że wnioskowany program lekowy nie

zakłada kwalifikacji pacjentów w klasie III, jednak nie sprecyzowano czym będzie wyłączająca pacjentów „nieskuteczność leczenia”, w związku z czym nie jest pewne czy pacjenci w klasie III będą poddawani leczeniu.

Wpływ na wnioskowanie ma również fakt, że w ramach publikacji odnoszących się do badania ATTR-ACT oraz protokołu badawczego nie sprecyzowano jak wyglądało wcześniejsze leczenie, w szczególności przyjmowanie przez pacjentów terapii wykazujących interakcje farmakologiczne z megluminianem tafamidisu lub wolnymi kwasami tafamidisu. Jak wykazano w rozdziale **3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej**, zdecydowana większość pacjentów zidentyfikowanych jako potencjalna populacja docelowa jest poddawana aktualnie leczeniu mogącym wykazywać istotne interakcje. Szczególnie wydaje się to zastanawiającym, uwzględniając zapewnienie wnioskodawcy, że obecnie „praktycznie wszyscy” pacjenci są w Polsce leczeni w ramach [REDAKTOWANO]⁴, w którym finansowany jest produkt leczniczy Vyndaqel. W analizie nie odniesiono się do ograniczonego wnioskowania odnośnie skuteczności w zależności od uprzednio stosowanego schematu terapeutycznego.

Kolejnym ograniczeniem jest obciążenie chorobami współistniejącymi u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Jak wykazano w ramach badania rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, przeprowadzonego przez Agencję, wśród zidentyfikowanych pacjentów na podstawie rozpoznania ICD-10, populację pacjentów stanowi grupa pacjentów obciążona wielochorobowością. Wśród chorób współistniejących dostrzega się rozpowszechnienie choroby wrzodowej żołądka, dny moczanowej, dyslipidemii (chorób żywieniowo zależnych), zakażeń i infekcji, chorób ze spektrum alergii, ale również nowotworów czy chorób tarczycy. Dokumentacja badania ATTR-ACT precyzuje, że pacjenci z niewydolnością nerek wymagającej dializoterapii, pacjenci z poważnym niedożywieniem nie byli kwalifikowani do leczenia, nie precyzowano czym mogły być „inne poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego preparatu”. Wnioskodawca w ramach wykonanych analiz nie wskazuje jaka może być charakterystyka pacjentów oraz co będzie rozumiane jako [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Mając na uwadze powyższe analitycy Agencji wskazują, że zastosowanie wnioskowanej technologii może być problematyczne w populacji docelowej wskazanej we wniosku.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Badanie ATTR-ACT + LTE

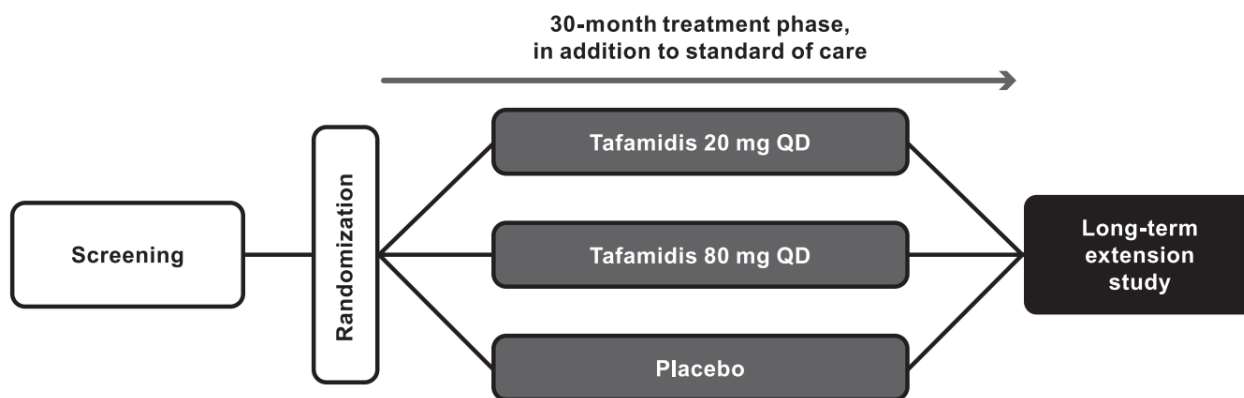
Metodologia

Badanie ATTR-ACT zostało zaprojektowane jako próba kliniczna III fazy, było to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne. Rekrutacja rozpoczęła się w grudniu 2013 r. i zakończyła w sierpniu 2015 r. Podstawowym celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji megluminianu tafamidisu (w dawkach 20 lub 80 mg doustnie, przyjmowanym raz na dobę) w porównaniu z placebo w leczeniu kardiomiopatii transtyretynowej. Pacjenci, którzy ukończą fazę 30-miesięcznego okresu obserwacji, mieli możliwość kontynuowania badania w ramach fazy LTE.

Plan badawczy został przedstawiony w publikacji Maurer 2017, schemat planowanego przebiegu został przedstawiony na poniższym rysunku.

⁴ W związku z wezwaniem wnioskodawcy do uzupełnienia analiz pierwotnych, które nie spełniały minimalnych wymagań opisanych w Rozporządzeniu uzyskano odpowiedź, że jest to program dostępności realizowany przez [REDAKTOWANO], z lekarzem prowadzącym [REDAKTOWANO], lekarz ze specjalizacją z kardiologii, uzyskaną 22 października 2020 r. w Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi oraz przez [REDAKTOWANO], z lekarzem prowadzącym [REDAKTOWANO], lekarz ze specjalizacją z chorób wewnętrznych I (1981-11-11, WZiOS w Warszawie) i II stopnia (1987-04-17, CMKP w Warszawie) oraz kardiologii II stopnia (1989-11-29, CMKP w Warszawie)

Zdaniem wnioskodawcy są to dwa ośrodki, których zakres działań, jako jedynych w Polsce, jest od wielu lat nakierowany na diagnostykę i leczenie ATTR-CM.



Rysunek 2. Plan badania ATTR-ACT

Czas trwania okresu leczenia został oparty na zgłoszonej medianie czasu przeżycia od diagnozy dla pacjentów z analizowanym problemem zdrowotnym, dostępnej w momencie rozpoczęcia badania (autorzy powołali się na sześć publikacji pochodzących z okresu lat 2011-2016, w których opisano doświadczenia pojedynczych amerykańskich ośrodków obejmujących dane z kliniki Mayo).

Dawka 20 mg tafamidisu była z powodzeniem stosowana wcześniej w badaniach klinicznych mających na celu ocenę skuteczności leczenia polineuropatii, jak i kardiomiopatii. Wykazano, że ta dawka stabilizuje tetramer transtyretyny typu dzikiego i związanego z mutacją Val122Ile (tak zwany wariant, lub typ dziedziczny) u większości pacjentów po 12-miesięcznym leczeniu za pomocą immunologicznego u zdrowych ochotników jak i w przypadku pacjentów z TTR-CM, z zastosowanym dłuższym okresem ekspozycji na tafamidis. Włączenie dawki 80 mg, która powoduje maksymalną stabilizację transtyretyny, pozwala na zbadanie wyższej dawki w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

W przypadku, gdy pacjenci doświadczali działań niepożądanych, które mogą mieć wpływ na przestrzeganie dawkowania, otrzymali oni zaślepioną redukcję dawki. Pacjenci otrzymujący dawkę 80 mg zostali ponownie zrandomizowani do dawki 40 mg, która została wybrana empirycznie, aby umożliwić pacjentom, którzy nie tolerują wyższej dawki, potencjalne pozostanie w badaniu w dawce >20 mg. Pacjenci otrzymujący placebo lub 20 mg tafamidisu będą otrzymywali tę dawkę.

Zmodyfikowana populacja ITT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni, otrzymali co najmniej jedną dawkę megluminianu tafamidisu lub placebo, przy czym zarówno pacjent, jak i badacz nie byli świadomi przypisania do grupy i przeszli co najmniej jedną ocenę skuteczności pozwalającą na ocenę w porównaniu ze stanem wyjściowym (tj. hospitalizacji po rozpoczęciu leczenia, wizyty kontrolnej lub zostanie odnotowany zgon). Populację do analizy bezpieczeństwa stanowią wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji lub placebo.

Oszacowano, że próba licząca 400 pacjentów daje moc badania co najmniej 90% do wykrycia 30% zmniejszenia śmiertelności, zmniejszenie częstości hospitalizacji związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi z 2,5 do 1,5 (w ciągu 30 miesięcy badania). Populacja badana była skierowana na co najmniej 30% pacjentów z ATTRv oraz co najmniej 30% z ATTRwt.

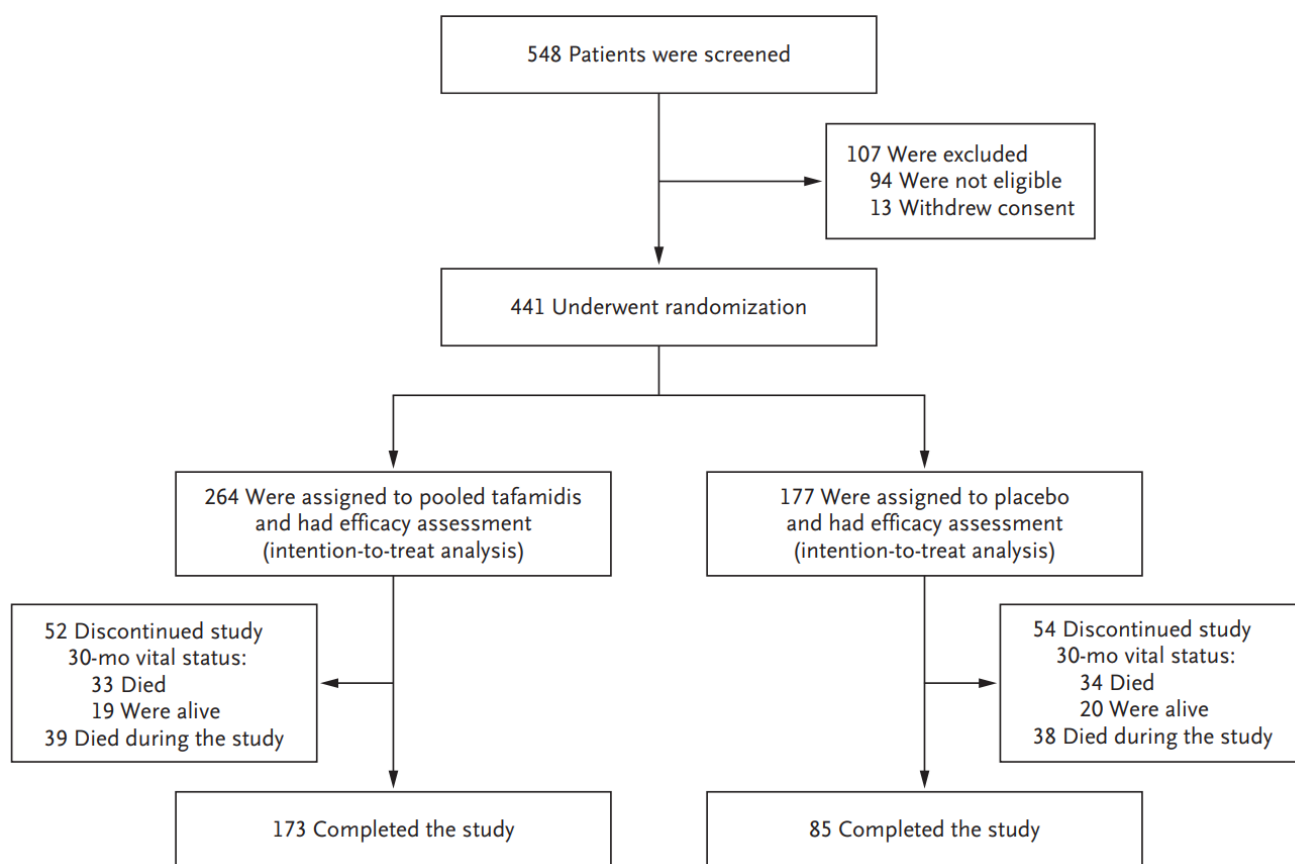
Pacjenci, którzy otrzymywali placebo w ATTR-ACT, byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej 80 lub 20 mg megluminianu tafamidisu w LTE [w stosunku 2:1; stratyfikowane według genotypu TTR (ATTRv; ATTRwt)]. Od 20 lipca 2018 r. zmieniono protokół LTE w celu przejścia wszystkich pacjentów na wolny kwas tafamidisu, w dawce 61 mg, w postaci pojedynczej kapsułki biorównoważny 80 mg megluminianu tafamidisu. Mediana trwania ekspozycji na MegT przed przejściem na wolne kwasy tafamidisu wyniosła łącznie 39 miesięcy.

Porównania skuteczności w głównej publikacji z badania oparto na **połączonych grupach leczonych** megluminianem tafamidisu 80 mg i 20 mg w porównaniu z placebo, z wyjątkiem konkretnych porównań dawek. W opinii analityków Agencji podejście autorów badania było zasadne na poziomie projektu naukowego, jednak nie jest użyteczne w przypadku gdy podmiot odpowiedzialny dokonał rejestracji bioekwiwalentu 80 mg MegT w postaci 61 mg wolnych kwasów tafamidisu. Przedmiotem niniejszej analizy jest **dawka 80 mg**, w AWA zostaną zaprezentowane wyniki możliwie dla wnioskowanej dawki, chyba że dla danego punktu końcowego nie odnaleziono żadnych danych pozwalających na ekstrakcję wyniku dla tej dawki.

Charakterystyka populacji – przedmiotem dalszych analiz podgrupa przyjmująca 80 mg MegT

Populację przyjmującą 80 mg MegT stanowiło łącznie 176 pacjentów, z których kobiety stanowiły 10,2% (włączono 18 kobiet i 158 mężczyzn). Średni wiek zrekrutowanych pacjentów wyniósł $75,2 \pm 7,2$ roku życia, mediana wieku wyniosła 76 lat, najmłodszy pacjent miał 46 lat, najstarszy 88 lat. W grupie PLC zrekrutowano 177 pacjentów, wśród których kobiety stanowiły 11,3%. Wiek pacjentów przyjmujących placebo średnio wyniósł 74,1 roku życia z odchyleniem 6,7, medianą na poziomie 74 lata, wartość minimalna 51, maksymalna 89 lat.

W analizowanych grupach badawczych przeważała rasa biała (77,3% w grupie MegT, 82,5% w grupie PLC), odsetek rasy czarnej wynosił blisko 15% w obydwu grupach, pozostałą część stanowili Azjaci. Ze względu na stratyfikację zamieszczono również dane dotyczące rozpowszechnienia klasy NYHA w analizowanych grupach, przeważającą grupą byli pacjenci w klasie II (59,7% w grupie MegT, 57,1% w grupie PLC). Następną w kolejności była klasa III, stanowiąca około 1/3 pacjentów, klasę I odnotowano w przypadku mniej niż 1/10 pacjentów, nie kwalifikowano pacjentów w klasie IV. Mediana dystansu w trakcie testu 6MWT wyniosła około 340 m w obu grupach, przy czym zakres wartości był wyższy dla grupy PLC – 80-822 w porównaniu z grupą MegT 61-685. Odnotowano, że w grupie interwencyjnej 98,2% oraz w grupie PLC 97% uczestników przestrzegało planu leczenia w co najmniej 80% (przyjęty punkt dla compliance).



Rysunek 3. Przepływ pacjentów w badaniu

Najczęstszymi przyczynami nieprzyjęcia pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu były: zamknięcie naboru (dla pacjentów z białkiem transtyretyny typu dzikiego), poziom N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B poniżej 600 pg na mililitr, niestabilność kliniczna i szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej poniżej 25 ml na minutę na $1,73 \text{ m}^2$ powierzchni ciała. Wśród pacjentów przydzielonych do otrzymywania interwencji, którzy nie ukończyli badania, 25 nie wyraziło dalszej chęci udziału, 17 miało zdarzenia niepożądane, 6 przeszło przeszczep narządu, 2 wszczepiono mechaniczne urządzenie wspomagające pracę serca, jeden pacjent został utracony z obserwacji, w jednym przypadku doszło do naruszenia protokołu. Wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej placebo 37 nie wyraziło dalszej chęci udziału, 11 miało zdarzenie niepożądane, 5 przeszło przeszczep narządu, jedno naruszenie protokołu. Stan życiowy po 30 miesiącach był dostępny i potwierdzony dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Przedstawione liczby nie przedstawiają liczby zgonów do celów analizy pierwotnej. Niektóre przyczyny przerwania leczenia (tj. przeszczep serca i implantacja urządzenia wspomagającego serce) w analizie pierwotnej potraktowano jako zgon.

Skuteczność kliniczna

Analiza pierwotna wykorzystuje hierarchiczną kombinację śmiertelności ogólnej i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie trwania badania. Podejście do wybranych przyczyn przerwania leczenia opisano wyżej. Analiza łączy pacjentów w grupach 20 mg i 80 mg (w tym pacjentów w grupie 80 mg, u których mogła nastąpić redukcja dawki do 40 mg). Ta połączona grupa była porównana z grupą placebo przy użyciu metody Finkelsteina-Schoenfelda. Metoda ta zwiększa czułość i moc analizy przy jednoczesnym zachowaniu znaczenia punktu końcowego śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Test opiera się na zasadzie, że każdy pacjent w badaniu klinicznym jest porównywany z każdym innym pacjentem w każdej warstwie w parach. Metoda ta uznaje większe znaczenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Porównanie parami przebiega w sposób hierarchiczny, w którym najpierw stosuje się śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, przypisując +1 „lepszym” pacjentom i -1 „gorszym” pacjentom. Statystyka testowa opiera się na sumie tych wyników w każdej warstwie, a następnie jest sumowana w czterech.

Hipoteza zerowa dla analizy zakładała, że ani śmiertelność ogólna, ani częstość hospitalizacji związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi nie różnią się między grupami otrzymującymi megluminian tafamidisu i placebo. Odpowiednia hipoteza alternatywna jest taka, że przynajmniej jedna cecha, śmiertelność lub hospitalizacja są różne w grupach otrzymujących interwencję i kontrolę.

Tabela 22. Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ATTR-ACT z uwzględnieniem dawki 80 mg odpowiadającej wnioskowanej technologii (61 mg wolnych kwasów tafamidisu)

Składowe	MegT 80 mg N=176	PLC N=177	Miara efektu
Pacjenci pozostający przy życiu	122 (69,3)	101 (57,1)	Wartość parametru <i>p</i> z metody Finkelsteina-Schoenfelda 0,0030
Średnia hospitalizacji związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi w ciągu 30 miesięcy [epizod/pacjent/rok]	0,339	0,455	
Śmiertelność ogółem	54 (30,7)	76 (42,9)	RRR (95% CI) 0,70 (0,57; 0,85) 0,0005
Zgon	46 (26,1)	72 (40,7)	
Przeszczep serca	6 (3,4)	4 (2,3)	
Wszczepienie CMAD	2 (1,1)	0	
Liczba i odsetek pacjentów z hospitalizacjami związanymi z chorobami sercowo-naczyniowymi	96 (54,5)	107 (60,5)	
Częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi	0,49	0,70	
Epizody sercowo-naczyniowe	45 (25,6)	63 (35,6)	HR (95% CI) 0,69 (0,47; 1,01) 0,0579
Zgony związane z przyczynami sercowo-naczyniowymi	37 (21,0)	59 (33,3)	
Przeszczep serca	6 (3,4)	4 (2,3)	
Wszczepienie CMAD	2 (1,1)	0	

CMAD – mechaniczne urządzenie wspomagające pracę serca

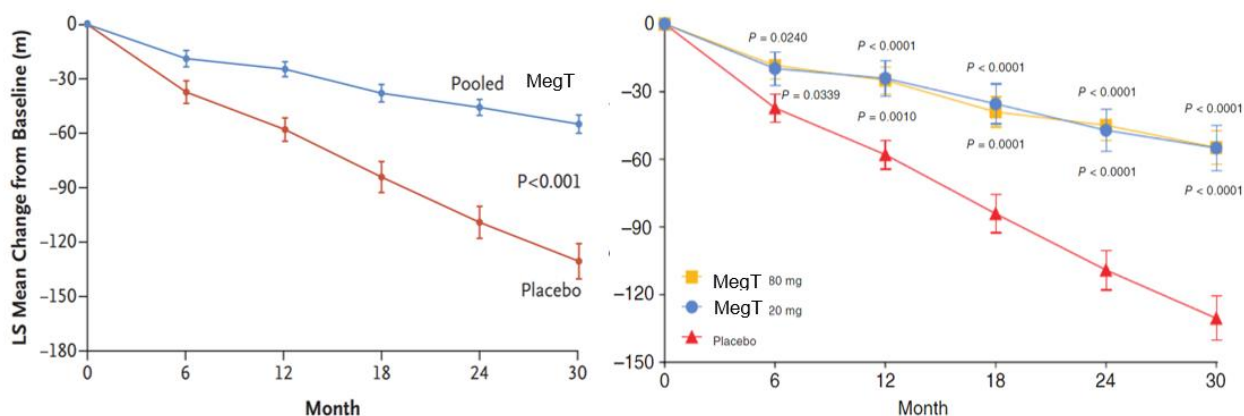
Analiza z wykorzystaniem metody Finkelsteina-Schoenfelda przeprowadzona dla podgrupy przyjmującej 80 mg megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo wykazała, że śmiertelność niezależnie od przyczyny oraz średnia częstość hospitalizacji są istotnie statystycznie niższe w grupie interwencyjnej, $p=0,003$. Śmiertelność

ogółem wyniosła 31,7% vs 42,9%, z kolei średnia liczba hospitalizacji w trakcie 30-miesięcznego okresu obserwacji wyniosła 0,3 vs 0,5 na pacjenta na rok.

Drugi poziom analiz zakładał rozróżnienie przyczyn śmiertelności oraz liczbę pacjentów hospitalizowanych wraz z częstotliwością hospitalizacji ekstrapolowaną. Obliczono względny współczynnik ryzyka, który wyniósł 0,7; *interpretacja: zastosowanie megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg wiązało się z obniżeniem ryzyka złożonego punktu końcowego śmiertelności z uwzględnieniem przyczyn oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 30%, zważywszy na przedział ufności był to efekt istotny pod względem statystycznym.*

Trzeci poziom analizy miał na celu porównanie częstotliwości epizodów sercowo-naczyniowych oraz uwzględnienie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, z typowymi punktami traktowanymi na równi – przeszczep serca, wszczepienie CMAD. Wykazano, że zastosowanie megluminianu tafamidisu nie ma istotnie statystycznego efektu w redukcji hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, rozumianych jako złożony punkt końcowy. Wartość przedziału ufności uwzględnia wartość neutralną dla hazardu ryzyka (HR), w związku z czym wartość p przekracza dopuszczalny poziom alfa=0,05 → 0,06.

W odnalezionych publikacjach poszukiwano wyników dla fazy LTE, jednak z uwagi na fakt, że faza ta nie została jeszcze zakończona odnaleziono szacunkowe dane pochodzące z 51 miesięcznego okresu obserwacji. Dane te obejmują wyłącznie porównanie między dawką 80 mg a 20 mg, przez co uznano, że nie są użyteczne do przedstawienia w niniejszym dokumencie.



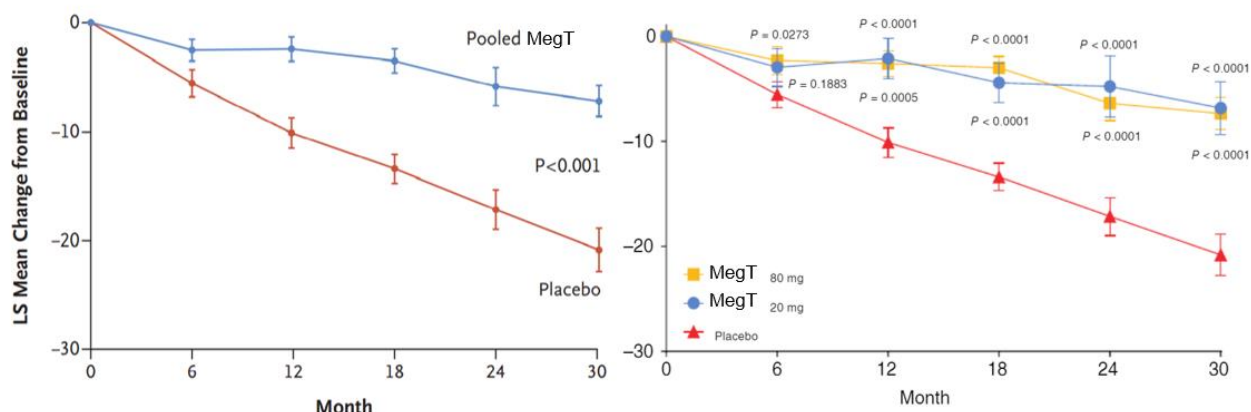
No. of Patients						
MegT	264	233	216	193	163	155
Placebo	177	147	136	111	85	70

Rysunek 4. Porównanie skuteczności megluminianu tafamidisu w zakresie tempa spadku wyniku w tescie 6MWT jako wynik łączony dla dawek oraz w rozróżnieniu na dawkę 20 mg oraz 80 mg

Analiza danych z badania ATTR-ACT wykazała, że testowane dawki megluminianu tafamidisu wykazują zbliżony efekt terapeutyczny w zakresie spowolnienia postępu choroby mierzonych jako pokonywany dystans w trakcie sześciominutowego marszu. Średnia najmniejszych kwadratów dla porównania 80 mg MegT vs PLC wyniosła $75,77 \pm 10,08$ metrów, $p < 0,0001$. Istotność statystyczna dla efektu utrzymuje się już od 6 miesięcy obserwacji.

W związku z brakiem odniesienia autorów badania, publikacji jak i wnioskodawcy do różnic istotnych klinicznie dla testu 6MWT, analitycy Agencji przeprowadzili przegląd medycznych baz informacji. Odnaleziono publikację Bohannon 2016, będącą systematycznym przeglądem literatury. Badane w ramach przeglądu populacje obejmowały pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, rakiem płuc, chorobą wieńcową, rozlaną mięszszową chorobą płuc i rozstrzeni oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy oraz osoby dorosłe z obawą przed upadkiem. Średnie wyjściowe wartości 6MWT wahały się od 295 m do 551 m, przez co były dość dobrze dopasowane do populacji badania ATTR-ACT – 340 m. Na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy wykazali, że zmiana o 14,0 do 30,5 m może być klinicznie istotna w wielu grupach pacjentów.

Mając na uwadze powyższe uznano, że różnica efektów osiągnięta przez leczenie megluminianem tafamidisu w porównaniu do grupy kontrolnej placebo jest istotna zarówno statystycznie jak i klinicznie.



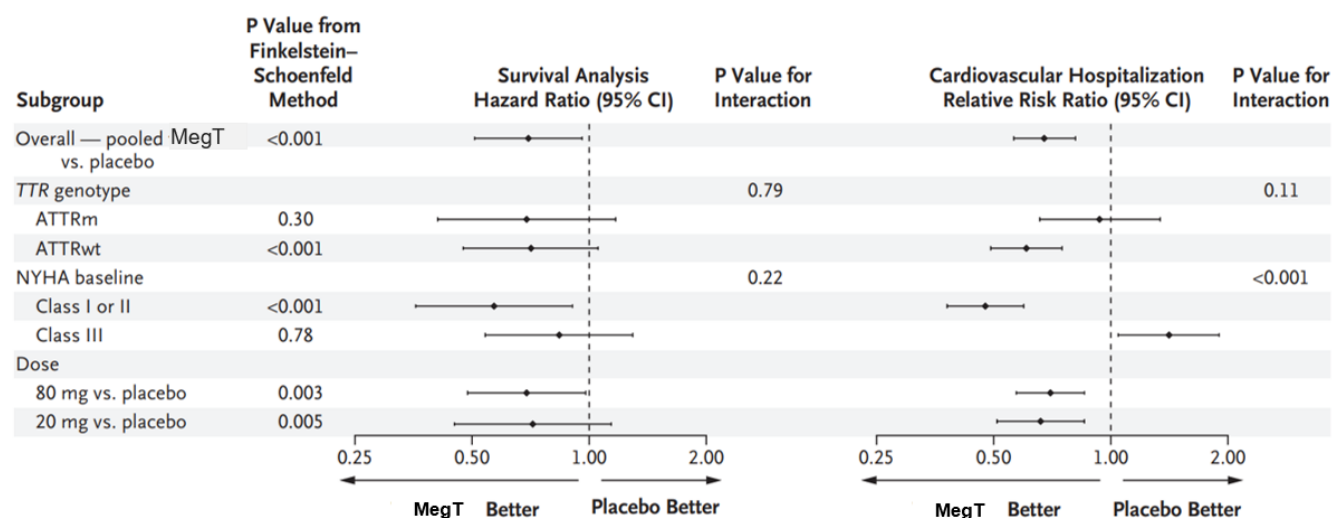
No. of Patients	0	6	12	18	24	30
MegT	264	241	221	201	181	170
Placebo	177	159	145	123	96	84

Rysunek 5. Porównanie skuteczności megluminianu tafamidisu w zakresie KCCQ-OS jako wynik łączony dla dawek oraz w rozróżnieniu na dawkę 20 mg oraz 80 mg

Podobnie jak w przypadku 6MWT dla zmiany KCCQ-OS odnotowano tożsame wnioski → wysoka porównywalność skuteczności dawek 20 mg do 80 mg przez co również do krzywej dla wyników łączonych. Średnia najmniejszych kwadratów dla porównania 80 mg MegT vs PLC wyniosła 13,48 ± 2,20 punktu. Różnica we wnioskowaniu polega na tym, że przypadku tego punktu końcowego dla dawki 20 mg nie wykazano istotności statystycznej w 6 miesiącu, jednak dawka będąca przedmiotem analiz wykazywała istotny efekt kliniczny w trakcie wszystkich punktów kontrolnych.

Podobnie jak w przypadku zmiany 6MWT nie odniesiono się do istotności klinicznej zmiany KCCQ-OS. Ponownie przeprowadzono przegląd mający na celu identyfikację punktu odcięcia dla interpretacji zmian punktacji. Odnaleziono publikację Spertus 2020, w której przeprowadzono analizę interpretacji KCCQ w badaniach klinicznych oraz w praktyce klinicznej. Autorzy są podobnego zdania do analityków Agencji, że dobrą heurystyką do interpretacji zmian w wynikach KCCQ jest ustalenie progu zmiany, który ma znaczenie kliniczne. Podsumowując podjęte działania ustalono, że zmiana o 5 punktów jest uważana za małą, ale klinicznie istotną zmianę, podczas gdy zmiany o 10 i 20 punktów są uważane za zmiany kliniczne o średniej do dużej i dużej do bardzo dużej. Zostało to potwierdzone licznymi dowodami opracowanymi w ramach publikacji.

W związku z odnalezieniem wspomnianej wyżej publikacji, wyniki badania ATTR-ACT dla porównania skuteczności megluminianu tafamidisu względem placebo, dla punktu końcowego związanego ze zmianą punktacji KCCQ-OS można potraktować jako wyniki mające umiarkowane znaczenie kliniczne.

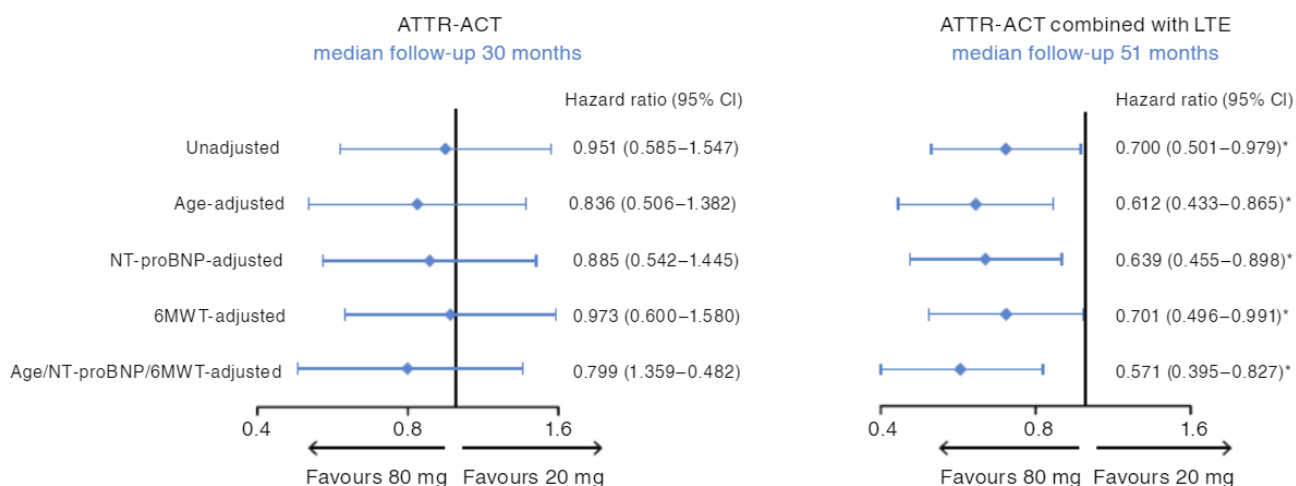


Rysunek 6. Wyniki dla grup kontrolnej i interwencji łączonej oraz analiz w podgrupach ze względu na genotyp, zaawansowanie choroby w skali NYHA oraz testowaną dawkę terapeutyczną obliczone za pomocą metody Finkelsteina-Schoenfelda, dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn CVD

W publikacji głównej zamieszczono również analizę w podgrupach dla łącznych dawek tafamidisu, w innych źródłach wyników badania ATTR-ACT odnaleziono dodatkowe porównanie ze względu na dawki, wyłącznie dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (wykres i dyskusja poniżej). Analiza wskazuje na zakres niepewności dla wyniku pozwalającego na ocenę skuteczności bez uwzględnienia dawek megluminianu tafamidisu. Pomimo osiągniętej istotności dla wyniku całej populacji, obydwie wyniki przeżycia dla populacji wyróżnionych ze względu na genotyp wskazują na nieistotność statystyczną, podobnie wyniki dla klasy III NYHA oraz dawki 20 mg MegT. Dla punktu końcowego oceniającego ryzyko hospitalizacji uzyskano większą niejednorodność wyników, ponieważ dla postaci wrodzonej amyloidozy transtyretynowej (oznaczenie ATTRm, wcześniej w tekście ATTRv) uzyskano wynik nieistotny statystycznie, a dla podgrupy w III klasie NYHA uzyskano istotnie statystyczną przewagę PLC.

Wynik dotyczący przewagi PLC dla pacjentów w III klasie NYHA był przedmiotem dyskusji. Manion i Sharma⁵ w liście do redakcji zwracają uwagę na wynik ATTR-ACT, w którym u pacjentów z chorobą klasy III wg NYHA megluminian tafamidisu był prawdopodobnie szkodliwy: odsetek hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia był wyższy wśród pacjentów. Chociaż przypuszczano, że ten wyższy wskaźnik jest konsekwencją dłuższego przeżycia wśród pacjentów z niewydolnością serca w III klasie NYHA, koliduje on z obserwowaną poprawą w teście 6MWT i KCCQ-OS. Śmiertelność była również wyższa wśród pacjentów w tej grupie zarówno w 6-miesięcznym, jak i 12-miesięcznym okresie obserwacji, a korzyści w zakresie przeżycia nie zostały wykazane do 18 miesiąca okresu obserwacji. Autor badania odniósł się do zarzutów tłumacząc to faktem dłuższego okresu trwania choroby i większego narażenia na zdarzenia wymagające hospitalizacji. Przestrzeżono również przed nadinterpretacją uzyskanych wyników.

Analitycy Agencji nie odnaleźli dalszej dyskusji zarówno w publikacjach dotyczących badania ATTR-ACT jak i analizach wnioskodawcy wyjaśniających słusznie podniesione wątpliwości. Należy zaznaczyć, że wnioskowany program nie będzie obejmował pacjentów zdiagnozowanych w klasie III NYHA.



Rysunek 7. Śmiertelność niezależnie od przyczyny u pacjentów w badaniu ATTR-ACT oraz w kombinacji wyników z fazy przedłużonej LTE w podgrupach definiowanych przez dawki megluminianu tafamidisu

Wraz z dłuższą ekspozycją pacjentów w ATTR-ACT w połączeniu z LTE (mediana okresu obserwacji wyniosła 51 miesięcy), odnotowano znaczące korzyści w zakresie przeżycia po zastosowaniu megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg vs. 20 mg, przy względnym zmniejszeniu ryzyka zgonu o 30% ($p=0,0374$). Korzyść dla przeżycia po zastosowaniu tafamidisu 80 mg w porównaniu z 20 mg była również istotna przy uwzględnieniu wszystkich korekt współzmiennych: 39% zmniejszenie ryzyka zgonu z korektą wieku; 36% z uwzględnieniem NT-proBNP; 30% dla korekty ze względu na wynik 6MWT i 43% po korekcie o wszystkie współzmiennne łącznie.

Powyższe wyniki obejmujące dłuższy okres obserwacji wydają się potwierdzać zasadność rejestracji wyłącznie dawki 80 mg w postaci bioekwiwalentu dla pacjentów z analizowanym wskazaniem, jednak analizy dla punktów końcowych w ramach obserwacji w badaniu RCT nie potwierdzają tej tezy. Mając na uwadze ograniczenia metodologiczne oraz nieliczne wyniki pochodzące z fazy przedłużonej obserwacji wniosek ten należy traktować z ostrożnością. Głównym aspektem ograniczającym jest fakt zamiany interwencji czterokapsułkowej na bioekwiwalent w postaci jednej kapsułki w trakcie okresu obserwacji pacjentów. Zasadnym byłoby

⁵ Manion C, Sharma UC. Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2019 Jan 10;380(2):196. doi:10.1056/NEJMc1814074. PMID: 30628423.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1814074>

przeprowadzenie rzetelnych analiz a następnie po zakończeniu właściwej fazy badawczej wprowadzenie nowej formułacji jako interwencji, kolejnym etapem powinna być wówczas ocena skuteczności oraz możliwości poprawy compliance wśród pacjentów przyjmujących wolne kwasy tafamidisu.

Bezpieczeństwo

W publikacji pełnotekstowej nie raportowano wyników dla interwencji zgodnej z wnioskiem, wobec czego przedstawiono wyniki raportowane na stronie *clinicaltrials.gov* oraz w publikacji obejmującej również wyniki dla fazy przedłużonej LTE.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu ATTR-ACT

	MegT 80 mg (N=176)	PLC (N=177)
Liczba zdarzeń niepożądanych, <i>n</i> (%)	2 138	2 463
Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, w przypadku których wykazano związek z leczeniem, <i>n</i> (%)	79 (44,9)	90 (50,8)
Liczba pacjentów z odnotowanym co najmniej jednym zdarzeniem, <i>n</i> (%)	173 (98,3)	175 (98,9)
Liczba pacjentów z odnotowanym co najmniej jednym zdarzeniem sklasyfikowanym jako poważne, <i>n</i> (%)	133 (75,6)	140 (79,1)
Liczba pacjentów z odnotowanym co najmniej jednym zdarzeniem sklasyfikowanym jako ciężkie, <i>n</i> (%)	110 (62,5)	114 (64,4)
Liczba pacjentów z dyskontynuacją z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, <i>n</i> (%)	40 (22,7)	51 (28,8)
Liczba pacjentów z redukcją dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, <i>n</i> (%)	2 (1,1)	4 (2,3)
Liczba pacjentów z przejściową dyskontynuacją z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, <i>n</i> (%)	33 (18,8)	46 (26,0)
Rozpowszechnienie najczęstszych zareportowanych zdarzeń <i>n</i> (%)		
Niewydolność serca	46 (26,1)	60 (33,9)
Upadek	43 (24,4)	41 (23,2)
Duszność	29 (16,5)	55 (31,1)
Obrzęk obwodowy	30 (17,0)	31 (17,5)
Zwroty głowy	25 (14,2)	37 (20,9)
Zastoinowa niewydolność serca	22 (12,5)	33 (18,6)
Wykrzepianie wewnątrz naczyniowe	35 (19,9)	33 (18,6)
Zmęczenie	29 (16,5)	33 (18,6)
Zaparcia	26 (14,8)	30 (16,9)
Kaszel	16 (8,2)	30 (16,9)
Bóle kończyn	27 (15,3)	20 (11,3)

Powyższe dane wskazują, że profil bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu stosowanego w ramach badania klinicznego ATTR-ACT jest porównywalny z interwencją kontrolną placebo. W obu grupach odnotowano zdarzenia niepożądane u praktycznie wszystkich pacjentów za wyjątkiem trzech w grupie interwencyjnej i dwóch

w grupie kontrolnej. Zaraportowane zdarzenia są typowymi, jakie mogą wystąpić u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozы. Uwagę zwraca fakt raportowania niewydolności serca u dość licznej grupy pacjentów zarówno w ramieniu interwencji jak i placebo. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w kierunku przetestowania, czy stosowanie interwencji przyczynia się do zmniejszenia częstotliwości występowania niewydolności serca u pacjentów. Oszacowano parametr względny RR, który wyniósł 0,77, skonstruowano również 95% przedział ufności dla parametru: 0,56; 1,06, wartość $p=0,114$. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi w redukcji występowania tego zdarzenia. Istotne było zmniejszenie ryzyka wystąpienia duszności, RR 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79), $p=0,002$, RD -0,15 (95% CI: -0,23; -0,06), NNT 7.

Bezpieczeństwo w dalszej fazie LTE (dane dostępne dla dodatkowych 12 miesięcy leczenia, mediana okresu obserwacji wynosząca 36 miesięcy) w porównaniu do wyników pochodzących z fazy głównej ATTR-ACT było porównywalne. W połączonej analizie było 227 pacjentów kwalifikujących się do oceny bezpieczeństwa. Częstość występowania poważnych zdarzeń była niższa, aczkolwiek z uwagi na niepełne dane uznana jako porównywalna 69,6%, podobnie jak częstość występowania ciężkich 53,3% oraz odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie 17,6%. Nie było pacjentów, którzy wymagali zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Lockwood 2020

Jednoośrodkowe, otwarte, randomizowane, 2-okresowe, 2-sekwencyjne, krzyżowe badanie I fazy. Do badania kwalifikowano zdrowych, niepalących ochotników obu płci, w wieku między 18 a 55 rokiem życia, o całkowitej masie ciała >50 kg i wskaźniku masy ciała (BMI) od 17,5 do 30,5 kg/m². Kwalifikacja do badania opierała się również na wynikach wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, parametrów życiowych, badań laboratoryjnych i EKG. Jeśli ochotnicy byli płodni, mężczyźni kwalifikowali się wyłącznie, jeśli wyrażali zgodę oraz mogli stosować skuteczną antykoncepcję. Kobiety kwalifikowały się tylko jeżeli wtedy, gdy udowodniono u nich brak możliwości zajęcia w ciążę. Do udziału w badaniu nie kwalifikowały się osoby, które w ciągu 30 dni przyjmowały badany lek, w ciągu 28 dni suplement ziołowy lub hormonalną terapię zastępczą, a także leki wydawane na receptę lub bez recepty lub suplement diety w ciągu 7 dni od otrzymania pierwszej dawki badanego leku.

Ostatecznie, po kwalifikacji do badania 30 zdrowych uczestników, dokonano randomizacji. 15 badanych stosowało każdą z 2 sekwencji leczenia, tj. rozpoczynając od kapsułek tafamidisu w dawce 61 mg, a następnie przechodząc na kapsułki megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg lub rozpoczynając od przyjmowania kapsułek megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg, a następnie przechodząc na kapsułki tafamidisu w dawce 61 mg. Uczestnicy przyjmowali każdy schemat przez 7 dni, po których dokonywano badania uczestników. Każdy okres leczenia był oddzielony 16-dniowym okresem wypłukiwania.

W badaniu wykazano, że tafamidis w dawce 61 mg jest biorównoważny (w zakresie wskaźników AUC_{tau} i C_{max}), w stosunku do megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg, badanie odzwierciedla współpracę z grupą roboczą ds. doradztwa naukowego EMA i zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi FDA. Ustalenie biorównoważności w oparciu o dane dotyczące preparatów w stanie równowagi zapewnia istotne klinicznie i pełniejsze porównanie ekspozycji pomiędzy badaną i referencyjną postacią produktu leczniczego, w porównaniu z danymi dotyczącymi pojedynczej dawki.

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna dla tafamidisu w dawce 61 mg i megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg (odpowiednio $n = 10$ [33%] i $n = 12$ [40%]). Ból głowy był najczęstszym zdarzeniem, zgłoszonym przez 5 uczestników po otrzymaniu któregośkolwiek ze schematów tafamidisu. Żaden z uczestników nie zmarł w trakcie badania, nie wystąpiły u niego poważne działania niepożądane związane z leczeniem ani nie przerwano leczenia z powodu działań niepożądanych. Ponadto nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w klinicznych parametrach laboratoryjnych, parametrach życiowych, EKG lub badaniu fizykalnym w przypadku stosowania obu preparatów.

Wybrane informacje na podstawie ChPL Vyndaqel

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tafamidisu w dawce 61 mg, ponieważ ta postać produktu leczniczego nie została oceniona w randomizowanym badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają ekspozycję 176 pacjentów z ATTR-CM na megluminian tafamidisu w dawce 80 mg (4 x 20 mg) podawanej

codziennie w 30-miesięcznym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które zostały omówione wyżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Vyndaqel

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

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

Mogą wystąpić podwyższone wartości prób wątrobowych oraz zmniejszenie poziomu tyroksyny.

Ten produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 44 mg sorbitolu w każdej kapsułce. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) i spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w produktach żywnościowych. Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych podawanych doustnie może wpływać na biodostępność innych stosowanych jednocześnie produktów leczniczych do podawania doustnego

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazywały zmniejszoną ekspozycję ogólnoustrojową (o około 40%) oraz zwiększony całkowity klirens (0,52 l/godz. w porównaniu do 0,31 l/godz.) megluminianu tafamidisu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh wynoszący 7-9) w porównaniu z osobami zdrowymi wskutek zwiększonej niezwiązanej frakcji tafamidisu. Ponieważ u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdza się mniejsze stężenia TTR niż u osób zdrowych, nie ma konieczności dostosowywania dawki, jako że stechiometria tafamidisu i jego docelowego białka TTR będzie wystarczająca dla stabilizacji tetrameru TTR. Nie jest znana ekspozycja na tafamidis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono konkretnej oceny tafamidisu w badaniu klinicznym poświęconym pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Wpływ klirensu kreatyniny na farmakokinetykę tafamidisu oceniano w populacyjnej analizie farmakokinetycznej u pacjentów z klirensem kreatyniny większym niż 18 ml/min. Szacunkowe wartości farmakokinetyczne wykazały brak różnicy w pozornym klirensie tafamidisu po podaniu doustnym u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 80 ml/min. w porównaniu z odnośną wartością u pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 80 ml/min. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych szacuje się, że u osób w wieku ≥ 65 lat pozorny klirens po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym jest przeciętnie o 15% mniejszy w porównaniu do klirensu u osób przed 65. rokiem życia. Jednakże, różnica w klirensie powoduje zwiększenie o $< 20\%$ średnich wartości C_{max} i AUC w porównaniu do tych wartości w grupie młodszych osób i nie jest znacząca klinicznie.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Mavenclad. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 2 769 pacjentów. 2 002 (72%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 644 (23%) z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w roku 2021 – 1 238. Większość zgłaszano u mężczyzn (74%), co potwierdza bliski międzynarodowemu poziomowi odzwierciedlenia epidemiologii w populacji polskiej (56%).

Tabela 24. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Mavenciad wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		1 315
	zgon	563
	zmęczenie	145
	pogorszenie kondycji zdrowia	97
Wypadki, zatrucia, powikłania		710
	użycie off-label	513
	użycie w niedozwolonym wskazaniu	241
	upadki	65
Zaburzenia sercowo-naczyniowe		513
	niewydolność serca	155
	wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	66
	przewlekła niewydolność serca	58
Zaburzenia układu nerwowego		412
	zawroty głowy	71
	epizod naczyń mózgowych (udar)	48
	neuropatia obwodowa	35
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		399
	biegunka	99
	nudności	58
	zaburzenia połykania	48
Zaburzenia związane z układem oddechowym		334
	duszność	195
	kaszel	36
	duszność wysiłkowa	34
Diagnostyczne		308
	zwiększenie masy ciała	80
	zmniejszenie masy ciała	36
	zmniejszenie wysokości ciała	20

Źródło: baza *VigiAccess* (<http://www.vigiaccess.org/>)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 01.12.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Vyndaqel.

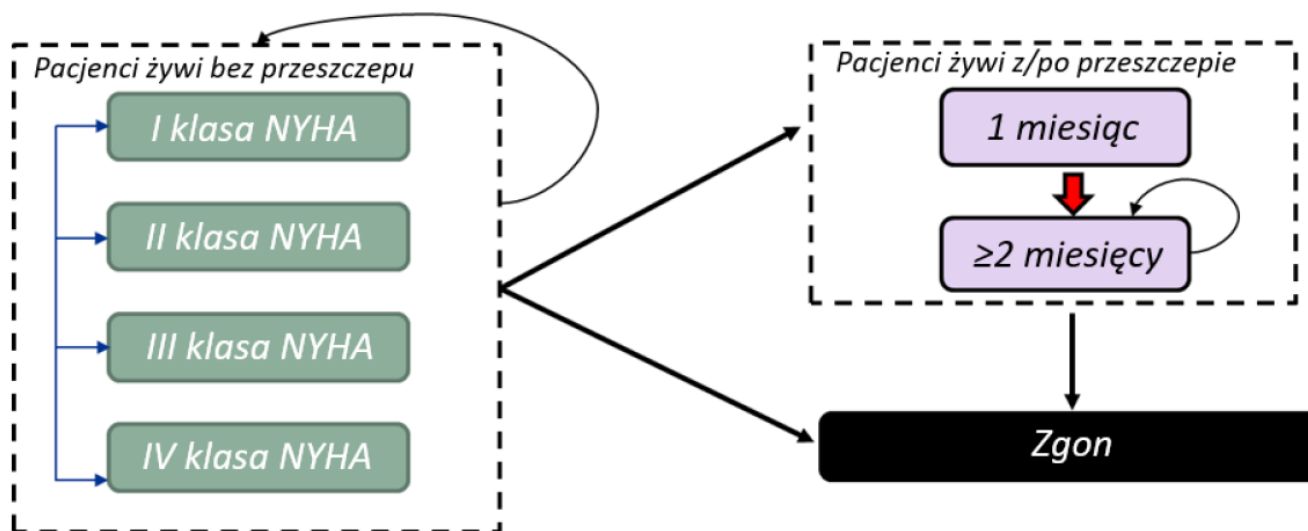
5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Vyndaqel (tafamidis) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM). Stosowanie tafamidisu porównano z placebo w ramach analizy użyteczności kosztów, z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną), w dożywotnim horyzoncie czasowym (30-letnim). Schemat modelu Markowa wnioskodawcy zaprezentowano na rysunku poniżej. Należy zwrócić uwagę, że w ramach analizy podstawowej prawdopodobieństwo przeszczepienia serca przyjęto jako 0.



Rysunek 9. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania ATTR-ACT (publikacja główna Maurer 2018) oraz danych z fazy LTE.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty tafamidisu, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie badania ATTR-ACT.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów [redacted] Dodatkowo poprawiono omyłkę w wyborze [redacted]

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Tafamidis	Placebo
Koszt leczenia [zł]	[redacted] [redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted] [redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted] [redacted]	

Zgodnie z poprawionymi oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tafamidisu w miejsce placebo jest [redacted] Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Poniżej przedstawiono ceny progowe [redacted] Dodatkowo poprawiono omyłkę w wyborze [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w poprawionej analizie podstawowej cena zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

W związku z przedstawieniem badania RCT ATTR-ACT, w którym dowiedziono wyższości wnioskowanej technologii nad placebo, **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę scenariuszy oraz analizę probabilistyczną. W analizie jednokierunkowej testowano wpływ zmiany parametrów modelu o arbitralnie przyjętą wartość $\pm 20\%$. W ramach analizy scenariuszowej testowano z kolei takie parametry jak intensywność dawkowania, uwzględnienie przeszczepień serca czy zerowe stopy dyskontowe.

⁶ 166 758 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. 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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (30-letni)
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analizę jednokierunkową, analizę scenariuszy oraz analizę probabilistyczną

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analicycy poprawili omyłkę w wyborze


Pozostałe dane wejściowe prawidłowe.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Nie odnaleziono badań długoterminowych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej. Wnioskodawca odnalazł dwie inne analizy ekonomiczne, Kazi 2020 oraz CADTH 2020. Porównanie wyników analiz utrudnia szereg odmiennych założeń. Wyniki analiz Kazi 2020 i CADTH 2020 wnioskodawca streszcza na ss. 61-63 AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Wyniki analiz wnioskodawcy zaprezentowano po poprawieniu omyłki w wyborze



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vyndaqel (tafamidis) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85).

Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna, obejmująca perspektywę NFZ i pacjenta, ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów została pominięta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z ATTR-CM odbywa się w ramach leczenia objawowego niewydolności serca. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji tafamidisu w ramach nowego programu lekowego, technologia ma być dostępna w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla niepewności dotyczącej wielkości nowo zdiagnozowanej populacji uwzględnionej w niniejszej analizie oraz śmiertelności pacjentów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania prognozy liczby chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana wnioskodawca skorzystał między innymi z oszacowań przeprowadzonych w ramach analiz dla wniosku refundacyjnego o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)”. Wniosek był rozpatrywany w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr: OT.4331.33.2018. Szacunkowa populacja pacjentów z amyloidozą transtyretynową z objawową polineuropatią stopnia 1 wynosi od 3 do 1 476 osób.

Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca w sposób nieprawidłowy zdefiniował populację pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana. Po pierwsze błędnie wskazano w rozdziale 2.2.1 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, że wnioskowana technologia jest wskazana również w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Jest to wskazanie rejestracyjne wyłącznie dla kapsułek zawierających 20 mg zmikronizowanego megluminianu tafamidisu, w ilości równoważnej 12,2 mg tafamidisu. Mając na uwadze powyższe jest to technologia różna od wnioskowanej, zarejestrowanej wyłącznie we wskazaniu związanym z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej.

W dalszej części wnioskodawca przedstawił właściwe dane dotyczące rozpowszechnienia ATTR-CM w Wielkiej Brytanii oraz we Włoszech. Zwrócono słuszną uwagę, że oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na trudność przenoszenia informacji między krajami (ze względu na znaczące uwarunkowania genetyczne i zróżnicowanie genotypu między krajami). Nie przedstawiono jednak właściwego uzasadnienia dotyczącego wykazania różnic w uwarunkowaniach genetycznych między krajami, wnioskodawca posiłkuje się danymi z programu finansowanego przez podmiot odpowiedzialny w Polsce.

Mając na uwadze dane przedstawione w rozdziale **3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej**, pochodzące z rzeczywistej praktyki w Polsce należy wskazać, że oszacowania wnioskodawcy wskazują na zbliżony poziom rozpowszechnienia. Wszyscy zdiagnozowani pacjenci stanowią 111 pacjentów, a tempo diagnozowania nowych pacjentów prognozowane na kolejne lata oszacowane przez analityków Agencji może wynosić między 20 a 42 pacjentów (dolny przedział ufności dla roku pierwszego prognozy, górny przedział ufności czwartego roku prognozy).

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty wnioskowanego leku, koszty leczenia objawowego, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżnicujące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Koszty tafamidisu przyjęto zgodnie z wnioskowaną ceną oraz dawkowaniem określonym w ChPL.

Koszt leczenia objawowego przyjęto na podstawie publikacji Czech 2013, w której szacowano koszty związane z leczeniem niewydolności serca z perspektywy NFZ. W publikacji przedstawiono dane aktualne na rok 2011, w związku z czym przeprowadzono korektę w oparciu o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2012-2019, dane Głównego Urzędu Statystycznego. Uwzględniono koszty leków hamujących agregację płytek z wyłączeniem heparyny, glikozydów naporstnicy, diuretyków, beta-adrenolityków oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny. Średni, ważony wielkością badanej populacji, koszt leczenia objawowego z perspektywy NFZ przyjęto w analizach jako

Należy wskazać, że wnioskodawca posłużył się zdecydowanym uproszczeniem w przeprowadzaniu szacunków, mimo zapewnienia, że wszyscy zdiagnozowani pacjenci są leczeni w ramach dwóch ośrodków, w których realizowany jest specjalny program dostępności finansowany przez podmiot. Wnioskodawca nie dysponował danymi pozwalającymi na analizę *individual patients data* w ocenie wykorzystania innych zasobów. Zgodnie ze sztuką HTA w procesie refundacyjnym należy dołożyć wszelkich starań w celu zdobycia pełnych i wiarygodnych informacji dotyczących aktualnego stanu rzeczy, umożliwiającego przeprowadzenie właściwych prognoz. W analizach nie przedstawiono informacji, na podstawie których można by uznać, że wnioskodawca wystąpił z prośbą o dane do NFZ. Na podstawie pozyskanych danych w trakcie badania przeprowadzonego przez Agencję oszacowano, że średni miesięczny koszt finansowania produktów leczniczych u pacjentów zidentyfikowanych w bazach danych wyniósł $114,64 \pm 143,47$ zł w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta.

Całkowity koszt kwalifikacji pacjentów oszacowano na , koszt diagnostyki i monitorowania przyjęto zgodnie z . Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością krążenia w ramach świadczenia E53G trwającej <3 dni wynosi 1 779,00 zł. Z kolei w przypadku dłuższych hospitalizacji koszt całkowity wynosi 3 558,00 zł. Koszt hospitalizacji trwającej do 28 dni w ramach świadczenia E52 wynosi 5 987,00 zł.

Przyjęty przez wnioskodawcę poziom wydatków uznano za prawdopodobny. Modyfikacji wymagałyby założenia dotyczące uwzględnienia innych hospitalizacji, jednak z uwagi na ograniczone dane dotyczące skuteczności klinicznej, wykazaną skuteczność w zapobieganiu wystąpienia jednego rodzaju hospitalizacji, trudne byłoby skonstruowanie założeń dotyczących pozostałych parametrów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty tafamidisu				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Vyndaqel spowoduje znaczny (mając na uwadze całkowite wydatki) wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). W wariantcie bez RSS łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) w 1. roku refundacji i o w 2. roku refundacji. Inkrementalne wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą w 1. roku refundacji oraz w 2. roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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?	NIE	wnioskodawca w sposób niespójny wskazuje liczebność populacji docelowej, szczególnie liczbę pacjentów ze wskazaniem, wariant prawdopodobny uznany jest za wiarygodny, jednocześnie populacja [redacted] została oszacowana w sposób nieprawidłowy i nieuzasadniony dla wariantów minimalnego i maksymalnego, liczebność pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku została wskazana w sposób niespójny z analizami
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
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?	NIE	wnioskodawca skorzystał ze zdecydowanie nieaktualnych danych z 2011 r. opublikowanych w Czech 2013, jak wskazano w odpowiednim rozdziale nie jest to wartość odpowiadająca rzeczywistej, aktualnej sytuacji, nie odnaleziono również opisu działań wnioskodawcy mających na celu pozyskanie wiarygodnych danych
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	wnioskodawca wskazuje zgodnie ze stanem faktycznym, że w analizowanym wskazaniu nie ma dostępnych opcji terapeutycznych poza objawowym leczeniem niewydolności serca, w związku z czym nie ma obecnie rynku leków, co do którego zaszyby zmiany
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	komparatorem w analizach jest leczenie objawowe, jednak wnioskodawca nie przedstawił rzeczywistej praktyki leczenia stosowanego wśród pacjentów docelowych, nie przedstawiono również wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów z tytułu chorób towarzyszących analitycy Agencji przeprowadzili badanie rzeczywistej praktyki, wyniki w rozdziale 3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	NFZ nie finansuje produktu leczniczego Vyndaqel
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	we wniosku nie uwzględniono krzywej wejścia pacjentów zgodnej z analizami ([redacted]), suma opakowań w ciągu dwóch lat jest zgodna z analizami
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca wskazuje, że oszacowanie wielkości populacji docelowej zostało określone na podstawie danych z ośrodków diagnozy i leczenia ATTR-CM i są to wartości z ograniczoną niepewnością. Jednocześnie zdaniem wnioskodawcy zidentyfikowano w analizie „wszystkich pacjentów ze wszystkich ośrodków zajmujących się leczeniem ATTR-CM w Polsce”.

Ograniczenia wskazane przez analityków:

Przedstawione analizy dotyczące spodziewanych wydatków NFZ w związku z ewentualnym objęciem refundacją produktu Vyndaqel cechuje niska jakość wykonania, z uwagi na fakt licznych niespójności jakie zostały zidentyfikowane w toku prac analitycznych. Komentarz odnośnie danych został zamieszczony w stosownych miejscach przy przedstawieniu danych wejściowych (wielkość populacji docelowej wskazana przez wnioskodawcę oraz oszacowana przez analityków Agencji wraz z prognozami wzrostu). Uwagę zwraca jednak fakt nieuzasadnionego konstruowania wariantów minimalnego i maksymalnego. Jak wykazano, populacja

będąca punktem wyjścia dla szacunku obciążenia finansowego, została wskazana w sposób niespójny. Wnioskodawca wskazuje, że „

„. Następnie wskazano, że

„. Przekazane analizy nie pozwalają na taką konstrukcję założeń, ponadto warianty zakładają włączenie odpowiednio [] oraz [] osób stanowiących tą samą populację. Nie jest to spójne z danymi pozyskanymi od NFZ, nie jest to również spójne z przedstawionymi liczbami pacjentów z ATTR-CM zdiagnozowanych w Polsce w ośrodkach leczenia ATTR-CM w kolejnych latach.

Kolejnym budzącym poważne wątpliwości ograniczeniem jest przyjęcie danych dotyczących kosztów leczenia objawowego na podstawie publikacji opisującej stan sprzed dekady. Proste uwzględnienie wskaźnika cen oszacowanego przez GUS nie jest w tym przypadku zasadnym podejściem. Na przestrzeni ostatnich 10 lat zdecydowanie zmieniła się struktura leków dostępnych i refundowanych w niewydolności serca, ponadto nie uwzględniono przez to innych problemów zdrowotnych, z tytułu których ponoszone są wydatki przez NFZ. Mimo powyższych nieprawidłowości analitycy Agencji są zdania, że w niniejszej analizie koszty leczenia objawowego stanowią tak nieznaczący udział, że ich oszacowanie praktycznie mogłoby być pominięte. Na poparcie tej tezy analitycy wskazują, że zważywszy na właściwości farmakodynamiczne, stosowanie tafamidisu przyczynia się do spowolnienia procesu amyloidogenezy, leżącym u podstaw kardiomiopatii spowodowanej uszkodzeniem ścian serca przez złogi amyloidowe. W związku z czym, leczenie objawowe nadal będzie leczeniem podstawowym, mającym bezpośrednie przełożenie na kondycję i stan pacjenta. Tafamidis, co do zasady jest terapią dodaną do standardu, przez co wykorzystanie zasobów przez pacjentów z ATTR-CM będzie na zbliżonym poziomie.

Jak wykazano w rozdziale **3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej**, pacjenci stanowiący populację docelową charakteryzują się wielochorobowością, stosowaniem licznych opcji terapeutycznych, w tym również takich, co do których istnieją dowody na interakcje z wnioskowaną technologią. Wobec powyższego prawdopodobnie u części pacjentów niezbędnym etapem będzie dostosowanie terapii podstawowej, w celu zapewnienia bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii.

Nie zidentyfikowano w ramach dokumentu z analizą wpływu na budżet oraz w ramach elektronicznego dokumentu umożliwiającego powtórzenie wszystkich obliczeń, prognoz i oszacowań przekazanych przez wnioskodawcę zapotrzebowania związanego z liczbą opakowań leku Vyndaqel, niezbędnych do zaspokojenia spodziewanych potrzeb do realizacji programu lekowego. Uwzględniając minimalny wariant analiz, w którym już w pierwszym miesiącu z leczenia korzystałoby [] pacjentów, nie odnaleziono uzasadnienia dla wartości przyjętej we wniosku, zgodnie z którym wielkość dostaw w pierwszym miesiącu obowiązywania decyzji została określona na [] szt. Biorąc pod uwagę powyższe treść wniosku nie jest spójna z przeprowadzonymi analizami, jednak biorąc pod uwagę dalsze postępowanie powyższa niezgodność ma znaczenie marginalne.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości parametrów dotyczących szacunków przyszłej populacji na szacunki kosztów. Analiza wrażliwości została przedstawiona jednocześnie jako wariant minimalny i maksymalny. Zasadniczo przetestowano śmiertelność, w przypadku której dla wariantów podstawowego i minimalnego uwzględniono dane na podstawie krzywej Kaplana-Maier z badania ATTR-ACT. W wariantcie maksymalnym odstąpiono od uwzględniania odsetka zgonów wśród pacjentów.

Zdaniem analityków Agencji przyjęcie wariantu maksymalnego, w którym pacjenci nie umierają, biorąc pod uwagę obraz kliniczny problemu zdrowotnego oraz dane z badania klinicznego wydaje się być nieuzasadnionym postępowaniem. Analizy powinny być przeprowadzone w sposób wiarygodny, oddający możliwie przybliżony stan jaki może występować po wydaniu pozytywnej decyzji.

Kolejnym testowanym parametrem była [redacted]. Komentarz odnośnie postępowania zamieszczono wyżej.

Na podstawie danych uzyskanych od ekspertów w analizie wnioskodawcy testowano również liczbę rocznych, nowodiagnostowanych pacjentów. Podejście do oszacowań wariantu maksymalnego wydaje się być nieuzasadnionym, szacunek wielokrotnie przekracza rzeczywiste dane.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia zostały skonstruowane nieprawidłowo, a wprowadzone modyfikacje wpływają na uzyskanie zdecydowanie niższych wyników (przemawiają na korzyść wnioskodawcy).

Mając na uwadze powyższe odstąpiono od przedstawiania wyników obliczeń własnych Agencji dla analizy wpływu na budżet, które jako analiza scenariusza istniejącego dla leczenia objawowego rozumiane są jako wyniki przedstawione w rozdziale **3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej**, oraz jako komentarz w stosownych miejscach oraz wskazanie odpowiednich ograniczeń.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z produktów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w analizie rozważano możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innych grup farmakoterapeutycznych. Preparaty biopodobne dla paliwizumabu, tocilizumabu, dazatynibu, omalizumabu, ekulizumabu, certolizumabu pegol, ranibizumabu, natalizumabu są już w fazie badań. Patenty dla produktów Synagis (paliwizumab), RoActemra (tocilizumab), Sprycel (dazatynib), Xolair (omalizumab), Soliris (ekulizumab), Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), Lemtrada (alemtuzumab), Tysabri (natalizumab), Cimzia (certolizumab pegol) już wygasły. Z kolei wygaśnięcie dla produktów: Lucentis (ranibizumab) nastąpi w 2022 roku, dla Perjeta (pertuzumab) w marcu 2023, zaś dla Adcetris (brentuksymab wedotyny) w sierpniu 2023 roku.

Tabela 30. Wyniki analizy racjonalizacyjnej w horyzoncie rocznym [zł]

Stan aktualny	
Stan po wprowadzeniu proponowanego rozwiązania	
Uwolnione środki	

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 31. Uwagi do proponowanego programu lekowego

prof. dr hab. n. med. Krystian Wita śląski Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii		prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec małopolski Konsultant Wojewódzki w dz. kardiologii	
Część programu	Uwagi	Część programu	Uwagi
Czas leczenia w programie	Nieograniczony czasowo	Kryteria kwalifikacji	
Kryteria wyłączenia			

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Uwagę zwraca również proponowana nazwa programu lekowego, w którym kod ICD-10 przypisano jako E85. Zdaniem analityków Agencji nie jest to zgodne ze wskazaniem będącym tytułem programu lekowego, ponieważ, tak jak przedstawiono w rozdziale **3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej** prawidłowy kod rozpoznania będącego przedmiotem wniosku, zgodnie z klasyfikacją powinien być określony przede wszystkim jako I43.1, który w pełni odpowiada analizowanemu. Jako że kod I43 jest oznaczony gwiazdką, powinien być sprawozdawany wraz z E85 precyzując o jaką chorobę metaboliczną chodzi.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vyndaqel (tafamidis) we wskazaniu leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.12.2021 przy zastosowaniu słowa kluczowego „*tafamidis*”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 4 rekomendacje negatywne. Kanadyjskie CADTH wydał rekomendację pozytywną pod warunkiem redukcji ceny leku, natomiast PHARMAC rekomenduje finansowanie terapii tafamidisem ze średnim priorytetem. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak finansowania alternatywnych środków farmaceutycznych modyfikujących postęp choroby, istotne korzyści kliniczne oraz korzystny stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej oraz niespójne wyniki dotyczące skuteczności tafamidisu w różnych typach i stadiach ATTR-CM.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Vyndaqel (tafamidis)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego	<p>HAS rekomenduje refundację preparatu Vyndaqel (tafamidis) w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznej.</p> <p>Komitet uważa, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATTR-CM typu dzikiego lub dziedziczna jest rzadką, poważną i śmiertelną chorobą. • Vyndaqel 61 mg (tafamidis) jest lekiem zapobiegawczym, który hamuje tworzenie się nowych złogów amyloidu. • Stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych jest wysoce korzystny. • Nie istnieje alternatywa terapeutyczna dla leku Vyndaqel w analizowanym wskazaniu. • Vyndaqel stanowi metodę leczenia pierwszego rzutu. <p>Komitet uważa, że preparat Vyndaqel zapewnia istotną kliniczną wartość dodaną (CAV II) w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedziczną.</p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne związane ze stosowaniem produktu Vyndaqel (tafamidis) są istotne w leczeniu kardiomiopatii amyloidowej.</p> <p>Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu Vyndaqel (tafamidis) zarówno do wykazu produktów leczniczych stosowanych w leczeniu szpitalnym, jak i produktów leczniczych refundowanych w sprzedaży detalicznej, dopuszczonych do obrotu we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu.</p>
PHARMAC 2019 (Nowa Zelandia)	Leczenie kardiomiopatii w przebiegu ATTR	<p>PHARMAC rekomenduje, aby terapia ATTR-CM lekiem Vyndaqel (tafamidis) była finansowana ze średnim priorytetem, ze względu na wysokie potrzeby zdrowotne, brak finansowanych alternatywnych środków farmaceutycznych modyfikujących postęp choroby i wysokie koszty leczenia.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego	<p>CADTH wydał rekomendację pozytywną warunkową dla refundacji leku Vyndaqel (tafamidis) w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM, typu dzikiego lub dziedzicznej, w celu zmniejszenia śmiertelności i liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Warunki refundacji:</p> <p>Refundacja dotyczyłaby pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> z udokumentowanym ATTR-CM typu dzikiego lub dziedziczną, z niewydolnością serca w klasie NYHA I-III, z przebyłą co najmniej jedną hospitalizacją z powodu niewydolności serca, bez przeszczepu serca lub wątroby, bez wszczepionego kardiologicznego urządzenia wspomagającego, nieotrzymujących innego modyfikującego chorobę leczenia ATTR. <p>Pacjent musi pozostawać pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu ATTR-CM.</p> <p>Warunkiem refundacji jest redukcja ceny leku.</p>
SMC 2021 (Szkocja)	Leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego	<p>SMC nie rekomenduje refundowania leku Vyndaqel (tafamidis) przez szkocki NHS.</p> <p>W badaniu III fazy, 30 miesięczne leczenie tafamidem istotnie zmniejszyło ryzyko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacji związanej z układem sercowo-naczyniowym w porównaniu z placebo, u pacjentów z typem dzikim lub dziedzicznym ATTR-CM.</p> <p>Stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów leczenia jest nieodpowiedni. Ponadto, do uzyskania akceptacji przez SMC, producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.</p>
Zorginstituut 2021 (Holandia)	Leczenie kardiomiopatii w przebiegu ATTR typu dzikiego	<p>Zorginstituut nie rekomenduje włączenia preparatu Vyndaqel (tafamidis) do GVS, ze względu na duże wątpliwości dotyczące efektywności kosztowej leku.</p> <p>Zorginstituut uznał, że preparat Vyndaqel (tafamidis) wykazuje wyższą efektywność nad placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznej, z I-II klasą w skali NYHA. Wysoką wartość leku wyraża zmniejszenie ryzyka zgonu oraz poprawa jakości życia u pacjentów.</p> <p>Warunkiem refundacji są negocjacje z producentem i obniżka ceny leku.</p>
NICE 2020 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego	<p>NICE nie rekomenduje tafamidisu w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznej.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że tafamidis zmniejsza liczbę zgonów i hospitalizacji z powodu chorób serca i naczyń krwionośnych w porównaniu z placebo. Jednak korzyści kliniczne różnią się w zależności od typu i stadium ATTR-CM. Także miara zastosowana do oceny ciężkości ATTR-CM ma ograniczenia, dlatego trudno jest określić, która grupa pacjentów w skali NYHA odnosi korzyści z leczenia tafamidem i trudno zdecydować, kto powinien kontynuować leczenie.</p> <p>Szacunki kosztu-efektywności są wyższe, niż to co NICE zwykle uznaje za akceptowalne w przypadku wykorzystania zasobów NHS.</p>
NCPE 2020 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego	<p>NCPE nie rekomenduje objęcia refundacją preparatu Vyndaqel (tafamidis), jeżeli nie uda się poprawić jego efektywności kosztowej w stosunku do istniejących metod leczenia.</p>

Dodatkowo walijskie AWMSG zrezygnowało z oceny produktu Vyndaqel (tafamidis) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR typu dzikiego lub dziedzicznego z uwagi na prowadzony proces oceny leku przez instytucję brytyjską – NICE.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.10.2021 r., znak PLR.4500.860.2021.18.AJA (data wpływu do AOTMiT 5.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją w ramach programu lekowego produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidisum), 61 mg, 30 kaps. miękkich, GTIN 05415062359426. Proponowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.10.2021 r., znak OT.4231.49.2021.MKS.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.11.2021 r.

Problem zdrowotny

Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) jest spowodowana gromadzeniem się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium włókna amyloidu. Skutkuje to stopniowym pogarszaniem funkcji rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanych stadiach — także funkcji skurczowej, co prowadzi do powstania fenotypu kardiomiopatii przerostowej lub kardiomiopatii restrykcyjnej.

Wyróżnia się dwie postaci ATTR:

- nabytą ATTR typu dzikiego (ATTR wild-type - ATTRwt), określaną mianem amyloidozy starczej;
- dziedziczną ATTR (ATTR mutant - ATTRm, ATTR hereditary – ATTRh, ATTR variant - ATTRv).

Amyloidozę transtyretynową typu dzikiego (ATTRwt) najczęściej dotyczy starszych mężczyzn z niewydolnością serca. Dziedziczna autosomalnie dominująca postać (ATTRh) rozwija się na podłożu mutacji genu TTR. U pacjentów z ATTRh występują objawy kardiomiopatii, w zależności od typu mutacji, w 30.–50. roku życia. Średni czas przeżycia od rozpoznania choroby to 2–6 lat. Obecnie w Polsce nie ma wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania ATTR, a opublikowane doniesienia ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków.

U pacjentów z ATTR-CM często występują duszności, zmęczenie, obrzęk kończyn dolnych. Objawy te są niespecyficzne i często zostają błędnie diagnozowane jako nieamyloidalne HFpEF.

Alternatywne technologie medyczne

Stosowanie tafamidisu porównano z placebo. W opinii Analityków wybór zasadny.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Uznano, że zgodnie z podejściem analitycznym pacjent ze wskazaniem określonym we wniosku powinien być sprawozdany w bazie jako pacjent z rozpoznaniem I43.1+E85, jednak mając na uwadze zidentyfikowane uprzednio ograniczenia określenie docelowej populacji poszerzono o kombinacje wszystkich podkodów do rozpoznań głównych E85, I42, I43 zgodnych z ICD-10 jako rozpoznanie kardiomiopatii i amyloidozy. Zidentyfikowano łącznie 111 pacjentów leczonych którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a grudniem 2020 roku, mogących odpowiadać charakterystyce populacji docelowej.

Kobiety stanowiły łącznie 44% populacji. Spodziewany przyrost roczny populacji docelowej może wynosić między 20 a 42 pacjentów. Średni wiek analizowanej populacji biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów w momencie pierwszego sprawozdanego świadczenia z zadaniem rozpoznaniem wyniósł $61,6 \pm 10,94$ roku życia.

W trakcie analizy zidentyfikowano łącznie 1 418 pacjentoterapii, definicja pacjentoterapii oznacza sprawozdanie danej substancji czynnej w danym roku u danego pacjenta co najmniej raz. Pacjenci z grupy docelowej wskazywanej we wniosku to cechująca się wysoką niejednorodnością grupa pacjentów obciążona wielochorobowością. Wśród chorób współistniejących dostrzega się rozpowszechnienie choroby wrzodowej żołądka, dny moczanowej, dyslipidemii (chorób żywieniowo zależnych), zakażeń i infekcji, chorób ze spektrum alergii, ale również nowotworów czy chorób tarczycy. Zidentyfikowano grupę substancji czynnych, których stosowanie może przekładać się na problemy we wdrożeniu leczenia tafamidisem. Odnotowano, że łącznie 144 pacjentoterapie mogą wchodzić w niekorzystne interakcje lekowe.

Odnotowano jedną hospitalizację związaną z wykonaniem świadczenia: kwalifikacja do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca. Kwalifikacja miała miejsce w roku 2019, w roku następnym dokonano przeszczepu. U trzech pacjentów dokonano wszczepienia kardiowertera-defibrylatora jedno-/dwujamowego, w latach 2018, 2019, 2020. Poza świadczeniami związanymi z leczeniem u pacjentów schorzeń sercowo naczyniowych, często sprawozdawanymi były również świadczenia związane z nefrologią rozliczone u 10% populacji docelowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją ATTR-ACT wraz z dodatkową analizą LTE porównujących bezpieczeństwo i skuteczność dawek 80 mg i 20 mg megluminianu tafamidisu z placebo. Populację przyjmującą 80 mg MegT stanowiło łącznie 176 pacjentów, z których kobiety stanowiły 10,2% (włączono 18 kobiet i 158 mężczyzn). Średni wiek zrekrutowanych pacjentów wyniósł $75,2 \pm 7,2$ roku życia, mediana wieku wyniosła 76 lat, najmłodszy pacjent miał 46 lat, najstarszy 88 lat. W grupie PLC zrekrutowano 177 pacjentów, wśród których kobiety stanowiły 11,3%. Wiek pacjentów przyjmujących placebo średnio wyniósł 74,1 roku życia z odchyleniem 6,7, medianą na poziomie 74 lata, wartość minimalna 51, maksymalna 89 lat.

Analiza z wykorzystaniem metody Finkelsteina-Schoenfelda przeprowadzona dla podgrupy przyjmującej 80 mg megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo wykazała, że śmiertelność niezależnie od przyczyny oraz średnia częstość hospitalizacji są istotnie statystycznie niższe w grupie interwencyjnej, $p=0,003$. Śmiertelność ogółem wyniosła 31,7% vs 42,9%, z kolei średnia liczba hospitalizacji w trakcie 30-miesięcznego okresu obserwacji wyniosła 0,3 vs 0,5 na pacjenta na rok. Obliczono względny współczynnik ryzyka, który wyniósł 0,7; interpretacja: zastosowanie megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg wiązało się z obniżeniem ryzyka złożonego punktu końcowego śmiertelności z uwzględnieniem przyczyn oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo naczyniowych o 30%, zważywszy na przedział ufności był to efekt istotny pod względem statystycznym. Wykazano, że zastosowanie megluminianu tafamidisu nie ma istotnie statystycznego efektu w redukcji hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, rozumianych jako złożony punkt końcowy.

Średnia najmniejszych kwadratów dla porównania 80 mg MegT vs PLC wyniosła $75,77 \pm 10,08$ metrów, $p<0,0001$ w zakresie spowolnienia postępu choroby mierzonego jako pokonywany dystans w trakcie sześciominutowego marszu. Mając na uwadze że zmiana o 14,0 do 30,5 m może być klinicznie istotna, uznano że różnica efektów osiągnięta przez leczenie megluminianem tafamidisu w porównaniu do grupy kontrolnej placebo jest istotna zarówno statystycznie jak i klinicznie.

Średnia najmniejszych kwadratów dla porównania 80 mg MegT vs PLC dla zmiany jakości życia według analizy wyników KCCQ-OS wyniosła $13,48 \pm 2,20$ punktu. Przyjęto, że zmiana o 5 punktów jest uważana za małą, ale klinicznie istotną zmianę, podczas gdy zmiany o 10 i 20 punktów są uważane za zmiany kliniczne o średniej do dużej i dużej do bardzo dużej. Dla porównania skuteczności megluminianu tafamidisu względem placebo, dla punktu końcowego związanego ze zmianą punktacji KCCQ-OS można potraktować jako wyniki mające umiarkowane znaczenie kliniczne.

Analiza bezpieczeństwa

Dane wskazują, że profil bezpieczeństwa megluminianu tafamidisu stosowanego w ramach badania klinicznego ATTR-ACT jest porównywalny z interwencją kontrolną placebo. W obu grupach odnotowano zdarzenia niepożądane u praktycznie wszystkich pacjentów za wyjątkiem trzech w grupie interwencyjnej i dwóch w grupie kontrolnej. Zaraportowane zdarzenia są typowymi, jakie mogą wystąpić u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w kierunku przetestowania, czy stosowanie interwencji przyczynia się do zmniejszenia częstotliwości występowania niewydolności serca u pacjentów. Oszacowano parametr względny RR, który wyniósł 0,77, skonstruowano również 95% przedział ufności dla parametru: 0,56; 1,06, wartość $p=0,114$. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi w redukcji występowania tego zdarzenia. Istotne było zmniejszenie ryzyka wystąpienia duszności, RR 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79), $p=0,002$, RD -0,15 (95% CI: -0,23; -0,06), NNT 7.

Bezpieczeństwo w dalszej fazie LTE (dane dostępne dla dodatkowych 12 miesięcy leczenia, mediana okresu obserwacji wynosząca 36 miesięcy) w porównaniu do wyników pochodzących z fazy głównej ATTR-ACT było porównywalne. W połączonej analizie było 227 pacjentów kwalifikujących się do oceny bezpieczeństwa. Częstość występowania poważnych zdarzeń była niższa, aczkolwiek z uwagi na niepełne dane uznana jako porównywalna 69,6%, podobnie jak częstość występowania ciężkich 53,3% oraz odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie 17,6%. Nie było pacjentów, którzy wymagali zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Vyndaqel (tafamidis) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych z ATTR-CM.

Analicyści Agencji przedstawili wyniki analizy użyteczności kosztów [redacted] Dodatkowo poprawiono omyłkę w wyborze [redacted]

Zgodnie z poprawionymi oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tafamidisu w miejsce placebo jest [redacted] Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w poprawionej analizie podstawowej cena zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

W związku z przedstawieniem badania RCT ATTR-ACT, w którym dowiedziono wyższości wnioskowanej technologii nad placebo, **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę scenariuszy oraz analizę probabilistyczną. W analizie jednokierunkowej testowano wpływ zmiany parametrów modelu o arbitralnie przyjętą wartość $\pm 20\%$. W ramach analizy scenariuszowej testowano z kolei takie parametry jak intensywność dawkowania, uwzględnienie przeszczepień serca czy zerowe stopy dyskontowe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Vyndaqel spowoduje znaczny (mając na uwadze całkowite wydatki) wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). W wariantcie bez RSS łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w 1. roku refundacji i o [redacted] w 2. roku refundacji. Inkrementalne wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w 2. roku refundacji.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W oparciu o szczegółowe dane pozyskane od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazano że założenia zostały skonstruowane nieprawidłowo, a modyfikacje przemawiają na korzyść wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią prof. Wity [redacted] prof. Podolec zwrócił uwagę na możliwość [redacted] W opinii analityków Agencji należy rozważyć [redacted] Analitycy zgłaszają również uwagę do kryterium kwalifikacyjnego oraz nazwy proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2020, PHARMAC 2019 i CADTH 2020) i 4 rekomendacje negatywne (SMC 2021, Zorginstituut 2021, NICE 2021 i NCPE 2020) dotyczące refundowania leku Vyndaqel (tafamidis) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu ATTR. Kanadyjskie CADTH wydał rekomendację pozytywną pod warunkiem redukcji ceny leku, natomiast PHARMAC rekomenduje finansowanie terapii tafamidem ze średnim priorytetem. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak finansowania alternatywnych środków farmaceutycznych modyfikujących postęp choroby, istotne korzyści kliniczne oraz korzystny stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej oraz niespójne wyniki dotyczące skuteczności tafamidisu w różnych typach i stadiach ATTR-CM.

⁷ 166 758 zł

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice przyjętych zakresów zmienności (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). Powyższe wyniki przedstawiono jedynie dla analizy scenariuszy.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Damy 2021**
Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb;23(2):277-285. doi: 10.1002/ejhf.2027. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33070419; PMCID: PMC8048553.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2027>
- Li 2020**
Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. *Cardiol Ther.* 2020 Dec;9(2):535-540. doi: 10.1007/s40119-020-00179-2. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524297; PMCID: PMC7584686.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40119-020-00179-2>
- Lockwood 2020**
Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT, Patterson TA, Sultan MB, Tankisheva E, Wang Q, Riley S. The Bioequivalence of Tafamidis 61-mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 × 20-mg Capsules in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020 Oct;9(7):849-854. doi: 10.1002/cpdd.789. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196976; PMCID: PMC7754314.
<https://doi.org/10.1002/cpdd.789>
- Maurer 2017**
Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, Gundapaneni B, Hahn C, Riley S, Schwartz J, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail.* 2017 Jun;10(6):e003815. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003815. PMID: 28611125.
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003815?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
- Maurer 2018**
Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145929.
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805689?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHA 2020**
Kittleson M.M. et al., Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management, A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation.* 2020;142:e7–e22
<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000792> [data dostępu 6.12.2021]
- CADTH 2020**
the Canadian. Agency for Drugs and Technologies in Health, Canadian Drug Expert Committee Recommendation
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0625%20Vyndaqel%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20February%2020%20C%202020%20for%20posting.pdf> [data dostępu 6.12.2021]
- CCS 2020**
Nowell M. et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis, *Canadian Journal of Cardiology*, Volume 36, Issue 3, March 2020, Pages 322-334
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X20300428?via%3Dihub> [data dostępu 6.12.2021]

- ESC 2021** Garcia-Pavia P. et al., European Society of Cardiology, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, European Heart Journal (2021) 42, 1554–1568
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/16/1554/6212698> [data dostępu 6.12.2021]
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, tafamidis VYNDAQEL 61 mg, soft capsule, 23.08.2020
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/vyndaqel_23092020_summary_ct18579.pdf [data dostępu 6.12.2021]
- JCS 2020** Kitaoka H. et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis, Circulation Journal 2020; 84: 1610–1671 https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/9/84_CJ-20-0110/pdf-char/en [data dostępu 6.12.2021]
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of tafamidis (Vyndaqel®) for the treatment transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM)
https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/04/Tafamidis-Tech-Summary_NCPE-09_20.pdf [data dostępu 6.12.2021]
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence, Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. Technology appraisal guidance, 12.05.2021
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta696/resources/tafamidis-for-treating-transthyretin-amyloidosis-with-cardiomyopathy-pdf-82609443879109> [data dostępu 6.12.2021]
- PHARMAC 2019** Record of the Cardiovascular of PTAC meeting held at PHARMAC, 8.05.2019
<https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-Cardiovascular-Subcommittee-Minutes-2019-05.pdf> [data dostępu 6.12.2021]
- SMC 2021** The Scottish Medicines Consortium, tafamidis 61mg soft capsules (Vyndaqel®), 04.06.2021
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6112/tafamidis-vyndaqel-final-june-2021-amended-090721-for-website.pdf> [data dostępu 6.12.2021]
- Zorginstituut 2021** Zorginstituut Nederland, GVS advice on the reassessment of tafamidis (Vyndaqel®), 11.08.2021
<https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/08/11/gvs-advice-on-the-reassessment-of-tafamidis-vyndaqel> [data dostępu 6.12.2021]

Pozostałe publikacje

- amyloidoza.edu.pl** <https://amyloidoza.edu.pl/aktualnosci/dla-chorych/ocena-zaawansowania-amyloidozy/>
<https://amyloidoza.edu.pl/aktualnosci/dla-chorych/amyloidoza-transtyretynowa-typ-dziki-dawniej-amyloidoza-starcza/> [data dostępu 6.12.2021]
<https://amyloidoza.edu.pl/aktualnosci/dla-chorych/amyloidoza-dziedziczna-w-tym-dziedziczna-amyloidoza-transtyretynowa-atrm/> [data dostępu 6.12.2021]
- arci.org** <https://arci.org/about-amyloidosis/hereditary-attr-amyloidosis/> [data dostępu 6.12.2021]
- Bohannon 2016** Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. J Eval Clin Pract. 2017 Apr;23(2):377-381. doi: 10.1111/jep.12629. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27592691.
<https://doi.org/10.1111/jep.12629>
- CADTH 2020** CADTH Common drug review, Clinical Review Report, Tafamidis (Vyndaqel) For treatment of adult patients with cardiomyopathy due to transthyretin-mediated amyloidosis, wild-type or hereditary, to reduce cardiovascular mortality and cardiovascular-related hospitalization
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0625-vyndaqel-clinical-review-report.pdf>
- ChPL Vyndaqel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (07.2021)

- Czech 2013** Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Pol.* 2013;71(3):224-32. doi: 10.5603/KP.2013.0032. PMID: 23575775.
https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/viewd?doi=10.5603/KP.2013.0032
- Holcman 2019** Holcman et al., Amyloidoza serca — właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie, *Folia Cardiologica* 2019, tom 14, nr 6, strony 616–624
- Spertus 2020** Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 17;76(20):2379-2390. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.542. PMID: 33183512.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097\(20\)37232-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097(20)37232-6)
- Stern 2021** Stern L.K. , Kittleson M.K., Updates in Cardiac Amyloidosis Diagnosis and Treatment, *Current Oncology Reports*, 2021 Mar 16;23(4):47, doi: 10.1007/s11912-021-01028-8. PMID: 33725199
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11912-021-01028-8>
- Szczeklik 2021** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2021

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego