



Tafamidis (Vyndaqel[®]) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 16B, 02-092 Warszawa.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	7
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	9
1.8 Ustalenie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	12
2.3 Parametry wejściowe modelu	14
2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów	14
2.3.2 Przepływ pacjentów	15
2.4 Użyteczności	20
2.5 Koszty	21
2.5.1 Koszt substancji.....	21
2.5.2 Koszt kwalifikacji do PL.....	22
2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania	25
2.5.4 Koszt leczenia objawowego	26
2.5.5 Koszt hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	28
2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego	30
2.7 Zakres analizy wrażliwości	32
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	32
2.7.2 Tornado	35
2.7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	35
2.8 Walidacja modelu	36
3 Wyniki	37
3.1.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	37
3.1.2 Wykresy tornado	41
3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	43
4 Ograniczenia	46

5	Dyskusja.....	47
6	Wnioski końcowe	49
7	Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych	50
7.1	Metodyka przeglądu.....	50
7.2	Wyniki przeglądu	52
7.3	Omówienie włączonych badań i wnioski	55
7.3.1	Kazi 2020.....	55
7.3.2	Raport HTA – CADTH 2020	56
8	Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności.....	58
8.1	Metodyka przeglądu.....	58
8.2	Wyniki przeglądu	59
	Spis rysunków.....	63
	Spis tabel	64
	Bibliografia	66

Wykaz skrótów i akronimów

APD	analiza problemu decyzyjnego
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. <i>Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
LYG	lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PL	program lekowy
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RDI	względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Vyndaqel® (substancja czynna tafamidis) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM), tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL).

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z ATTR-CM, z niewydolnością serca [REDACTED]

Ocenianą interwencją jest tafamidis, który stanowi jedyną możliwą i rekomendowaną opcję terapeutyczną u pacjentów z ATTR-CM. Obecnie w Polsce w badanym wskazaniu stosowane jest wyłącznie leczenie objawowe związane z niewydolnością serca, dlatego w analizie jako komparator przyjęto placebo (które w badaniu ATTR-ACT odpowiadało leczeniu objawowemu).

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie krajowych danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Model umożliwia porównanie tafamidisu z placebo (przez co odpowiada doborowi interwencji i komparatora w niniejszej analizie) u chorych z ATTR-CM oraz bazuje na danych z badania ATTR-ACT.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy, dlatego nie dublowano przedstawiania tych wspólnych wyników (za wyjątkiem jednego wariantu analizy wrażliwości).



Ze względu na przewlekły charakter choroby oraz średni początkowy wiek w populacji w badaniu ATTR-ACT (74,3 lata) domyślnie przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który można interpretować jako *de facto* horyzont dożywności.

Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ponieważ ATTR-CM wpływa zarówno na oczekiwaną długość, jak i na jakość życia pacjentów, w modelu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), tj. wyliczono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) wyrażający średni koszt uzyskania dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*) i wyliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*). Podejście takie przedstawiono, gdyż CUA w pewnym sensie stygmatyzuje pacjentów z obniżoną jakością życia, traktując wydłużanie takiego życia jako nieopłacalne.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie i wnioski

Badanie ATTR-ACT wskazuje, że terapia z zastosowaniem megluminianu tafamidisu prowadzi do korzystniejszego rokowania w zakresie ryzyka zgonu niż w przypadku braku dedykowanego leczenia, zarówno w przypadku populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Vyndaqel® jest wysoce uzasadnione. Ze względu na rzadką i śmiertelną naturę choroby ATTR-CM oraz obecny brak zatwierdzonego ukierunkowanego leczenia tej choroby, istnieje wyraźna, niezaspokojona potrzeba medyczna, która zostanie wyeliminowana po wprowadzeniu refundacji leku Vyndaqel. Badanie ATTR-ACT dowiodło, że jest to lek o wysokiej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jego stosowanie wpływa na zmniejszenie liczby zgonów z dowolnej przyczyny oraz na spadek hospitalizacji związanych z CV u pacjentów z ATTR-CM. Jako pierwszy modyfikujący chorobę sposób leczenia, tafamidis zmieni ścieżkę leczenia pacjentów z ATTR-CM oraz umożliwi lekarzom leczenie pacjentów dostosowane do ich jednostki chorobowej.

Dodatkowo należy zauważyć, iż społeczna akceptacja [REDACTED] jest prawdopodobna w przypadku chorób rzadkich, zaś ustalanie cen i refundacja leków sierocych jest kwestią o wysokim priorytecie zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED] Należy wziąć pod uwagę względy społeczne, takie jak dostarczenie grupie pacjentów z chorobami rzadkimi wsparcia w postaci dostępu do leków, których refundacja, jest konieczna ze względu na brak możliwości poniesienia tak wysokich kosztów leczenia przez chorych. Ponadto preparaty te są często skierowane do leczenia chorób zagrażających życiu, dla których brakuje alternatywnej terapii, tak jak w przypadku ATTR-CM. Dlatego uzasadnione jest, aby maksymalny koszt, jaki płatnik publiczny jest skłonny zapłacić za lek był wyższy w przypadku leków sierocych.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Vyndaqel® (substancja czynna tafamidis) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM), tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL).

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Vyndaqel].

Według zebranych wytycznych, obecnie podstawą leczenia ATTR-CM jest leczenie objawowe niewydolności serca. Ocenianą interwencją jest tafamidis, który stanowi jedyną możliwą i rekomendowaną opcję terapeutyczną u pacjentów z ATTR-CM. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla tafamidisu. Dlatego biorąc pod uwagę Rozporządzenie Ministra Zdrowia (MZ) z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, oceny dokonano w porównaniu do leczenia objawowego (które w badaniu ATTR-ACT było prezentowane przez placebo).

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z ATTR-CM, z niewydolnością serca [REDACTED]. Dodatkowo, w analizie wrażliwości uwzględniono podział ze względu na subpopulacje obejmujące pacjentów z dziedziczną ATTR-CM i ATTR-CM typu dzikiego.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model, zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach.

Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, megluminian tafamidisu wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną (por. rozdział 1.7). Ponieważ ATTR-CM wpływa zarówno na oczekiwaną długość, jak i na jakość życia pacjentów, w modelu przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), przy czym inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) wyrażono jako koszty inkrementalne lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*). Podejście takie zastosowano w celu uniknięcia stygmatyzacji pacjentów z obniżoną jakością życia, przez uznawanie jego wydłużenia za niepełnowartościowe.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Wyniki uzyskane z perspektywy płatnika publicznego są równe wynikom w perspektywie wspólnej (za wyjątkiem jednego wariantu analizy wrażliwości, por. rozdział 2.7.1.4). Z tego względu w modelu przedstawiono wyłącznie perspektywę finansowania ze środków publicznych, która uwzględnia bezpośrednio koszty i korzyści płynące z opieki zdrowotnej.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Model pozwala na określenie przez użytkownika horyzontu czasowego maksymalnie do 55 lat, co należy interpretować jako horyzont dożywności. Minimalny wiek pacjentów biorących udział w badaniu ATTR-ACT wynosił 46 lat na początku badania, zatem 55 lat uznano za maksymalny czas obserwacji w modelu, który przewiduje 100% śmiertelności w momencie osiągnięcia przez pacjenta wieku 100 lat.

Wyniki badania ATTR-ACT wykazały korzystny wpływ megluminianu tafamidisu na przeżywalność, zakłada się zatem jednoczesny wpływ leku na koszty związane z leczeniem oraz na efekty zdrowotne u pacjentów. Ze względu na przewlekły charakter choroby, a także średni początkowy wiek w populacji w badaniu (74,3 lata) domyślnie przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który uznano za wystarczający do oceny wszystkich istotnych kosztów i efektów porównywanych sposobów leczenia.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2021], jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych (z uwagi na dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono także analizę wrażliwości).

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

W randomizowanym badaniu klinicznym [ATTR-ACT] wykazano statystycznie istotną przewagę megluminianu tafamidisu nad placebo w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny: HR=0,70, 95% CI=(0,51; 0,96); oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR=0,68, 95% CI=(0,56; 0,81) [AKL Vyndaqel 2023]. Pozwala to stwierdzić, że nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011].

Obecnie lek objęty wnioskiem nie jest finansowany w ramach żadnego programu lekowego. Niniejszy wniosek zakłada refundację tafamidisu w ramach nowo utworzonego programu lekowego. W ramach programu objętego niniejszą analizą wnioskodawca wnioskuje o ustalenie CZN na poziomie [REDACTED].

[REDACTED]

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Vyndaqel, 61mg, op. 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + marża hurtowa^a (6% * [1]),

[3] = [2] + VAT (8% z [2]),

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

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

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

Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN
Vyndaqel, 61mg, op. 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + marża hurtowa^a (6% * [1]),

[3] = [2] + VAT (8% z [2]),

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

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

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

[Redacted content]

Podczas analizy ekonomicznej wyznaczana będzie cena progowa, która definiowana jest jako cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu.

Tab. 3. Koszt technologii dla płatnika publicznego w przeliczeniu na pacjenta z uwzględnieniem RSS.

Subpopulacja pacjentów	Liczba pacjentów	Średni koszt technologii dla płatnika publicznego w przeliczeniu na pacjenta (PLN)
PfizerCares	■	■
PL	■	■
Całkowita	■	■

PLN – polski złoty

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (190 380 PLN/QALY) [Obwieszczenie Prezesa GUS 2023].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR (oraz ICER w przypadku jednego z wariantów analizy wrażliwości) nie przekracza progu opłacalności.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych.

Model umożliwia porównanie tafamidisu z placebo (odpowiada doborowi interwencji i komparatora w niniejszej analizie) u chorych z ATTR-CM oraz bazuje na danych z badania ATTR-ACT.

2.2 Opis modelu

Poniżej przedstawiono całościową charakterystykę modelu udostępnionego przez Wnioskodawcę. Należy mieć na uwadze, że do populacji zgodnej z wnioskiem wliczają się jedynie pacjenci z niewydolnością serca klasy NYHA I-II. Całość analizy ekonomicznej wykorzystującej model przeprowadzana była z uwzględnieniem tego założenia, a więc jedynie dla kohorty pacjentów z klasą NYHA I-II w momencie rozpoczęcia analizy.

Wielostanowy, kohortowy model Markowa uwzględnia wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane ze stosowaniem tafamidisu lub placebo w terapii ATTR-CM. Model zaprojektowano przy wykorzystaniu dożywotniego horyzontu czasowego oraz miesięcznych cykli. W modelu uwzględniono stany:

- Pacjent żyjący bez przeszczepienia,
 - I klasa NYHA,
 - II klasa NYHA,
 - III klasa NYHA,
 - IV klasa NYHA.
- Pacjent żyjący z przeszczepieniem,
- Zgon.

Stan „Pacjent żyjący bez przeszczepienia” podzielono ze względu na stopień zaawansowania niewydolności serca pacjenta zgodnie z klasą czynnościową w skali *New York Heart Association* (NYHA) (por Tab. 4). Model pozwala żyjącym pacjentom przechodzić między klasami NYHA, co obrazuje wpływ leczenia na progresję choroby (przejsięcie do wyższej klasy) lub na poprawę stanu zdrowia (przejsięcie do niższej klasy).

Tab. 4. Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA.

Klasa NYHA	Wydolność wysiłkowa
------------	---------------------

I	bez ograniczeń - zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej - bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej - bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów
IV	każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

NYHA – *New York Heart Association*.

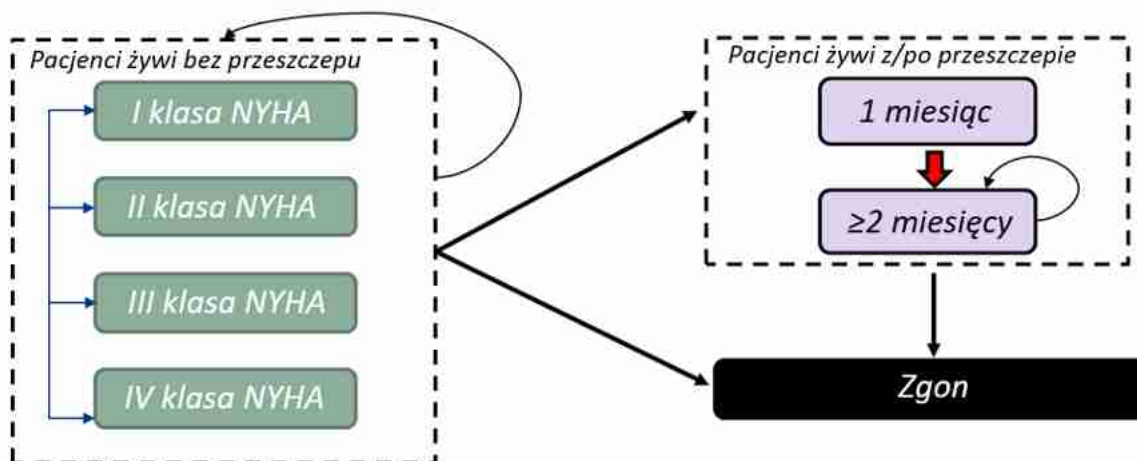
Źródło: Opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2016.

Stan „Zgon” jest stanem pochlaniającym, tzn. chory nie ma możliwości wyjścia z tego stanu, zaś do niego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

Przeszczepienie narządu jest możliwą konsekwencją naturalnego postępu niewydolności serca. Stan „Pacjent żyjący z przeszczepieniem” podzielono na dwa etapy: 1. miesiąc lub ≥ 2 miesięcy po przeszczepieniu narządu. Stan ten jest częścią modelu, jednak z uwagi na rzadkość faktycznego przeszczepiania narządów w badanym wskazaniu, co potwierdziło badanie ATTR-ACT, w analizie podstawowej prawdopodobieństwo przeszczepienia wynosi zero. W modelu stan ten służy zatem wyłącznie do przetestowania podejścia, co wykorzystano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. W praktyce w zastosowaniu znajdują się pozostałe dwa stany.

Na Rys. 1 przedstawiono schemat modelu ilustrujący uwzględnione stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi.

Rys. 1. Schemat modelu.



Warto zauważyć, iż model pozwala na uwzględnienie obu zaobserwowanych w badaniu korzyści wynikających ze stosowania tafamidisu. Należą do nich wpływ na opóźnienie przejścia pacjenta do stanu zgon oraz możliwość przejścia do korzystniejszych klas NYHA, co wiąże się ze wzrostem użyteczności stanu zdrowia.

W badaniu ATTR-ACT wykorzystano 6-miesięczne okresy obserwacji w horyzoncie 30 miesięcy, w modelu zaś wykorzystano miesięczne cykle, ponieważ lepiej obrazują występowanie hospitalizacji i zgonów, a także dokładniej odzwierciedlają korzyści wynikające ze stosowanego leczenia. Do obliczenia kosztów i efektów zdrowotnych każdego stanu zdrowia zastosowano korektę połowy cyklu, aby zobrazować, że pacjenci przechodzą między stanami średnio w połowie cyklu modelowego.

2.3 Parametry wejściowe modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego ATTR-ACT [ATTR-ACT]. Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii tafamidisem w porównaniu do placebo w leczeniu ATTR-CM.

2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów

Wiek, rozkład płci oraz klasa NYHA w momencie przystąpienia do badania oparto na charakterystyce pacjentów w badaniu klinicznym ATTR-ACT. Podstawową charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Podstawowa charakterystyka populacji w badaniu ATTR-ACT.

Charakterystyka	ATTR-ACT
Odsetek pacjentów z dziedziczną ATTR-CM	24,04%
Średni wiek, lata (SE)	74,34 (0,334)
Odsetek mężczyzn	90,25%
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy I NYHA	8,39%
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy II NYHA	59,64%
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy III NYHA	31,97%
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy IV NYHA	0%

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; SE – błąd standardowy; NYHA – *New York Heart Association*.

W modelu bazowano na populacji zgodnej z badaniem ATTR-ACT, tj. obejmującym dorosłych pacjentów z ATTR-CM, z niewydolnością serca w I – III klasie NYHA. Dodatkowo możliwe jest uwzględnienie podziału ze względu na subpopulacje pacjentów: z dziedziczną ATTR-CM I ATTR-CM typu dzikiego, w łączonej I/II klasie NYHA oraz III klasie NYHA.

Biorąc pod uwagę możliwość obciążenia wyników z powodu nierównomiernego rozkładu według skali między ramionami leczenia, wyniki analiz w subpopulacjach wazono na podstawie

wyjściowego rozkładu klas NYHA w celu uzyskania ICUR dla całkowitej populacji i ogólnej oceny dla populacji. Obliczenia podstawowe wykonano na grupie 1000 pacjentów.

Wykorzystanie w analizie danych dotyczących rozkładu pacjentów z badania ATTR-ACT jest uzasadnione, ponieważ jest on zbliżony do rzeczywistej struktury pacjentów, co zostało ocenione w publikacji Canepa 2019. W badaniu podjęto próbę oceny reprezentatywności populacji z ATTR-ACT w odniesieniu do realnej liczby chorych zidentyfikowanych w pięciu włoskich ośrodkach. Porównywano główne cechy pacjentów leczonych tafamidisem w ATTR-ACT, z cechami dużej włoskiej kohorty pacjentów z ATTR-CM, gdzie uwzględniono wszystkich chorych, u których zdiagnozowano ATTR-CM. Wiek oraz rozkład występowania ATTRwt-CM i ATTRm-CM u pacjentów były porównywalne między badaniami. W realnych warunkach wśród chorych występował mniejszy odsetek mężczyzn oraz stan zdrowia badanych był nieznacznie lepszy pod względem klasy czynnościowej NYHA. Porównania dotyczyło wyłącznie pacjentów przyjmujących tafamidis w badaniu ATTR-ACT [Canepa 2019]. W Tab. 6 zaprezentowano porównanie charakterystyki pacjentów między badaniem ATTR-ACT i Canepa 2019.

Tab. 6. Porównanie charakterystyki pacjentów z ATTR-CM w chwili włączenia do badania ATTR-ACT (łączone ramię tafamidisu) z populacją zdiagnozowanych pacjentów w próbie Canepa 2019.

Charakterystyka	ATTR-ACT (łączone ramię tafamidisu)	Canepa 2019 (włoska populacja)
Populacja	264	507
Odsetek pacjentów z dziedziczną ATTR-CM	23,9%	23,7%
Średni wiek, lata (SE)	74,5	74,5
Odsetek mężczyzn	91,3%	84,6%
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy I / II NYHA	70,5%	77,5%
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy III NYHA	29,5%	22,1%
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy IV NYHA	0%	0,4%

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; SE – błąd standardowy; NYHA – New York Heart Association.

2.3.2 Przeływ pacjentów

W modelu skuteczność leczenia tafamidisem lub placebo określano poprzez stan zdrowia, oszacowania przeżycia i częstotliwość hospitalizacji. W modelu wszyscy pacjenci zaczynają w stanie żywi bez przeszczepienia w jednej z klas NYHA. Liczbę pacjentów bez przeszczepienia (niezależnie od klasy NYHA), którzy umarli w każdym cyklu, określono na podstawie krzywej przeżycia. Założono, że część pacjentów w każdym cyklu może zostać zakwalifikowana do przeszczepienia i go otrzymać. Tacy pacjenci mogą trafić do stanu „żywi po przeszczepieniu” lub w przypadku śmierci, do stanu „zgon”.

2.3.2.1 Stan zdrowia: „Zgon”

O odsetku pacjentów, którzy umierają w każdym cyklu z przyczyn niezwiązanych z przeszczepieniem, informuje ekstrapolowana krzywa Kaplana-Meiera (KM) przeżycia całkowitego z dowolnej przyczyny (OS) z badania ATTR-ACT, gdzie przeszczepienie lub wszczepienie urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jak zgon. W modelu wykorzystano krzywe OS z badania w celu modelowania przeżycia pacjentów żywych bez przeszczepów.

2.3.2.1.1 Modelowanie

W analizie wykorzystano dane z 30. miesięcy obserwacji z badania ATTR-ACT dotyczące placebo i tafamidisu. Dodatkowo zastosowano dane właściwe dla tafamidisu z okresu do 84. miesięcy z połączonej analizy ATTR-ACT i trwającego, otwartego, długoterminowego badania bezpieczeństwa (badanie LTE (B3461045), z datą odcięcia: 1 sierpnia 2021 r.), które obejmują najdłuższy okres obserwacji pacjentów z ATTR-CM. Głównym punktem końcowym badania LTE jest zgon z dowolnej przyczyny. Długoterminowe dane dotyczące OS posłużyły do określenia krzywych przeżycia pacjentów leczonych tafamidsem. W rozszerzonym badaniu pacjenci otrzymujący placebo, którzy brali udział w badaniu ATTR-ACT mogli rozpocząć leczenie tafamidsem, jednak ze względu na fakt, iż użycie danych właściwych dla placebo z badania przedłużonego dałoby niedokładne wyniki dotyczące efektywności kosztowej w analizie w tej grupie wykorzystano wyłącznie dane do 30. miesiąca z badania ATTR-ACT.

W celu uchwycenia długoterminowych efektów leczenia konieczne było ekstrapolowanie krzywych OS poza dostępny czas obserwacji od pierwszej dawki terapeutycznej. Oszacowanie przeżycia oparto na niezależnej ekstrapolacji dla ramion tafamidisu i placebo. W modelu przeanalizowano siedem standardowych postaci parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma i uogólniona gamma i dopasowano krzywą do indywidualnych danych pacjenta z badania ATTR-ACT.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

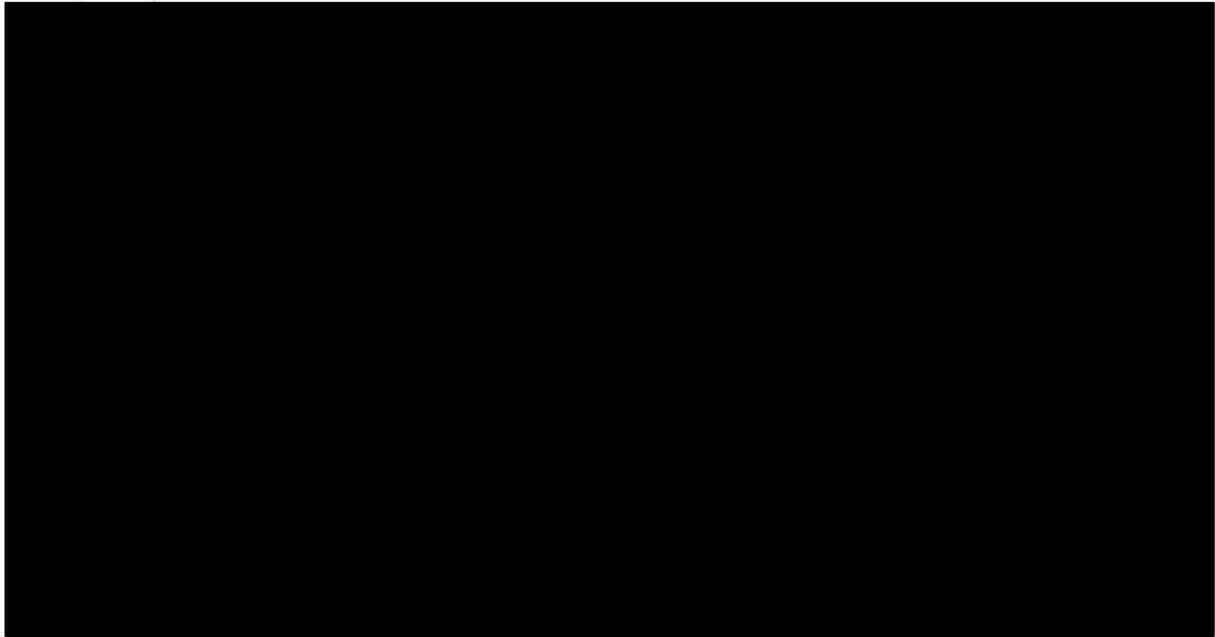
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



2.3.2.2 Stan zdrowia „Pacjenci żywi bez przeszczepienia”

Przez pierwsze 30 miesięcy w modelowym horyzoncie czasowym liczbę żywych pacjentów w cyklu ustalano na podstawie danych podłużnych w całkowitej populacji z badania ATTR-ACT. Podejście to wykorzystuje zmiany rozkładu pacjentów w poszczególnych klasach NYHA oraz osobno dla pacjentów przyjmujących tafamidis i placebo w ciągu pierwszych 30 miesięcy leczenia. Wykorzystano faktycznie obserwowaną strukturę z badania bez konieczności tworzenia dodatkowych założeń dotyczących zmian w rozkładzie pacjentów w klasach w kolejnych cyklach (por. arkusz „Shift Tables” w dołączonym pliku programu Excel).

W horyzoncie wykraczającym poza 30 miesięcy liczbę pacjentów w poszczególnych klasach NYHA w kolejnych cyklach określano dwuetapowo, po pierwsze usuwając z modelu zmarłych w danym cyklu pacjentów, po drugie przydzielając pozostałych pacjentów do odpowiedniej klasy NYHA w kolejnym cyklu. Zamiast zakładać równe ryzyko zgonu we wszystkich klasach NYHA zastosowano prawdopodobieństwo zgonu zgodne z klasami NYHA z okresu 30-miesięcy badania dla grupy placebo oraz wzięto pod uwagę długoterminowe dane z połączonej analizy badania ATTR-ACT i trwającego badania LTE (z datą odcięcia: 1 sierpnia 2021 r.), które wykorzystano w celu określenia rozkładów śmiertelności i prawdopodobieństw przejścia między stanami pacjentów leczonych tafamidisem. Jeśli w danym cyklu rozkład śmiertelności wskazywał na śmierć większej liczby pacjentów niż była dostępna w danej klasie NYHA, z danej klasy usuwano wszystkich pacjentów, a pozostałych usuwano z klasy NYHA o najwyższej liczbie pacjentów.

Tab. 7. Rozkład śmiertelności według klas NYHA na podstawie badania ATTR-ACT i badania przedłużonego LTE u pacjentów stosujących tafamidis i placebo.

Aby oszacować liczbę pacjentów przechodzących między klasami NYHA, zastosowano dodatkowo macierz prawdopodobieństw przejścia. W przypadku grupy placebo przejścia te oparto na danych z okresu między 24. a 30. miesiącem z badania ATTR-ACT. W przypadku braku danych lub braku postępu u pacjentów, stosowano dane z okresu między 18. a 24. miesiącem.

W ramieniu tafamidisu prawdopodobieństwa przejścia oparto na przejściach z danych długoterminowych (z datą odcięcia: 20 marca 2020 r.) z okresu między 30. a 72. miesiącem.

Tab. 8. Prawdopodobieństwo przejścia między klasami NYHA na podstawie badania ATTR-ACT i badania przedłużonego LTE u pacjentów stosujących tafamidis i placebo.

bez przeszczepienia. W Tab. 9 zaprezentowano zastosowane w analizie wartości użyteczności.

Tab. 9. Wartości użyteczności w zależności od klasy NYHA dla żywych pacjentów.

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

NYHA – New York Heart Association.

2.5 Koszty

W celu oszacowania pełnych kosztów związanych z leczeniem tafamidisem i przy zastosowaniu standardowej opieki zdrowotnej konieczne z perspektywy płatnika publicznego było oszacowanie bezpośredniego zużycia zasobów i poniesionych kosztów opieki zdrowotnej oraz kosztów pośrednich. W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszt substancji,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt diagnostyki i monitorowania,
- koszt leczenia objawowego,
- koszt hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wymienione kategorie kosztów stanowią całkowite koszty różniące dla ocenianych technologii. Pozostałe koszty zaliczono do kategorii kosztów wspólnych dla technologii wnioskowanej oraz komparatora i pominięto w obliczeniach, ponieważ nie mają wpływu na wyniki analizy (patrz rozdział 5).

2.5.1 Koszt substancji

Tafamidis nie jest lekiem refundowanym w badanym wskazaniu. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego.



[Redacted text block]

Tab. 10. Ceny leku Vyndaqel uwzględnione w niniejszej analizie.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.5.2 Koszt kwalifikacji do PL

W celu określenia badań diagnostycznych wykonywanych w przebiegu kwalifikacji pacjenta do terapii tafamidisem posłużono się projektem Programu lekowego „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85)”. [Redacted]

[Redacted text block]

W Tab. 11 przedstawiono uwzględnione świadczenia i ich koszt poniesiony przez NFZ określony na podstawie Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

[57/2023/DSOZ ¹]. Dla kosztów kwalifikacji do PL, diagnostyki i monitorowania, hospitalizacji i transplantu zastosowano mnożnik wartości punktu równy 1,62 zł, opierając się na Zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok [16/2023/DEF]. Koszty kwalifikacji do PL zostały wprowadzone do modelu ekonomicznego w pliku Excel w arkuszu „Wyndaqel” poprzez manualne dodanie kosztu kwalifikacji do PL w komórce sumującej koszty całkowite pierwszego cyklu (IA16).

Tab. 11. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do PL.

Procedura	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ Dane kosztowe uwzględnione w analizie zgodnie z wartością punktową świadczeń obowiązującą od 1 stycznia 2021 r.

Procedura	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W Tab. 12 zaprezentowano łączny koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85)” poniesiony przez płatnika publicznego. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym jego cyklu odpowiadającym momentowi kwalifikacji pacjenta do programu lekowego.

Tab. 12. Całkowity koszt kwalifikacji pacjentów do PL.

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

2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego we wskazaniu objętym analizą określono na podstawie Zarządzeniem Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [Zarządzenie 69/2023/DGL]². [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W Tab. 13 zaprezentowano koszty przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem PL w trakcie terapii tafamidisem. W modelu ekonomicznym w pliku Excel koszty te zostały wprowadzone w zakładce Inputs - Background management.

Tab. 13. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.

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

2.5.4 Koszt leczenia objawowego

Koszty leczenia objawowego oszacowano na podstawie publikacji Czech 2013, w której szacowano koszty związane z leczeniem niewydolności serca z perspektywy NFZ [Czech 2013]. Przy czym w niniejszej analizie wykorzystano wyłącznie koszt leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca. Średnie roczne koszty poszczególnych grup leków podano w zależności od klasy NYHA. W związku z tym, że dane z publikacji pochodzą z 2011 roku, zostały one skorygowane o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2012-2023 [GUS]. W modelu ekonomicznym w pliku Excel koszty te zostały wprowadzone w zakładce Inputs - Background management. Założono, że leczenie objawowe stosowane jest zarówno w ramieniu leku Vyndaqel[®], jak i w ramieniu placebo.

Tab. 14. Koszt leków stosowanych w leczeniu objawowym.

Koszt	Czech 2013, PLN				Koszt przyjęty w analizie, PLN			
	■	■	■	■	■	■	■	■
Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny (B01AC)	■	■	■	■	■	■	■	■
Glikozydy naporstnicy (C01AA)	■	■	■	■	■	■	■	■
Diuretyki (C03)	■	■	■	■	■	■	■	■
Beta-adrenolityki (C07)	■	■	■	■	■	■	■	■
Inhibitory konwertazy angiotensyny (C09AA)	■	■	■	■	■	■	■	■
Łączny	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt w jednym cyklu	■	■	■	■	■	■	■	■

2.5.5 Koszt hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

Model pozwala na uwzględnienie kosztów hospitalizacji związanych z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych lub z dowolnej przyczyny. Ze względu na budowę modelu umożliwiającą uwzględnienie tylko jednego rodzaju hospitalizacji, a także większe znaczenie dla analizy hospitalizacji specyficznych dla chorób serca, w analizie posłużono się wyceną stosowną dla hospitalizacji z przyczyn sercowo naczyniowych, które stanowiły główne kryterium oceny wyników w badaniu ATTR-ACT.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2023 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [58/2023/DSOZ] hospitalizacja spowodowana niewydolnością krążenia może być rozliczana na podstawie dwóch osobnych świadczeń: E53G – Niewydolność krążenia (kod świadczenia: 5.51.01.0005094) lub E52 – Zaawansowana niewydolność krążenia (5.51.01.0005052). Dobór świadczenia jest uzależniony od decyzji lekarza prowadzącego, który dokonuje go na podstawie procedur przewidzianych w trakcie hospitalizacji.

[Redacted content]

Tab. 15. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z niewydolnością serca.

Świadczenie		Długość hospitalizacji (dni)	Wycena punktowa świadczenia (PLN)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Hospitalizacja pacjenta z niewydolnością krążenia						
E53G „Niewydolność krążenia” (kod świadczenia: 5.51.01.0005094)	Hospitalizacja zwykła i planowa	<1	2 092,00	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		1	2 789,00	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		2	3 487,00	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Hospitalizacja zwykła	n.d.	4 184,00	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		do 28 dni	5 593,00	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Świadczenie	Długość hospitalizacji (dni)	Wycena punktowa świadczenia (PLN)			
Hospitalizacja pacjenta z niewydolnością krążenia					
E52 „Zaawansowana niewydolność krążenia” (kod świadczenia: 5.51.01.0005052)	Każdy kolejny dzień	334,00			

n.d. – nie dotyczy.

Ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących leczenia pacjentów z ATTR-CM w Polsce w analizie uwzględniono średnią długość hospitalizacji pacjentów leczonych w badanym wskazaniu w oparciu o średnią liczbę dni spędzonych w szpitalu dla każdego ramienia leczenia oraz o klasę NYHA, pozyskane z badania ATTR-ACT.

W Tab. 16 przedstawiono wskaźniki oraz prawdopodobieństwo hospitalizacji w cyklu dla ramion tafamidisu i placebo.

Tab. 16. Wskaźniki związane z incydentami sercowo-naczyniowymi według NYHA oraz prawdopodobieństw hospitalizacji pacjentów w ramionach tafamidisu i placebo.

Klasa NYHA	Wskaźnik hospitalizacji w ciągu 6 miesięcy	Prawdopodobieństwo w cyklu [%]
Vyndaqel		
NYHA I		
NYHA II		
NYHA III		
NYHA IV		
Placebo		
NYHA I		
NYHA II		
NYHA III		
NYHA IV		

PLN polski złoty

Źródło: Analizy post-hoc dla badania ATTR-ACT - skorygowane o czas ekspozycji w każdej klasie NYHA.

W modelu zastosowano powyższy sposób oszacowania kosztu hospitalizacji z uwzględnieniem czasu jej trwania. W Tab. 17 przedstawiono zestawienie kosztów hospitalizacji w zależności od długości hospitalizacji i klasy w skali NYHA.

Tab. 17. Koszt hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ze względu na długość hospitalizacji i klasę NYHA.

Klasa NYHA	Długość hospitalizacji	Średni ważony koszt hospitalizacji [PLN]
Vyndaqel		
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■
Placebo		
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■

PLN – polski złoty

Źródło: Obliczenia własne na podstawie danych z badania ATTR-ACT i Zarządzenia 58/2023/DSOZ.

2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariantcie podstawowym (por. Tab. 18 i Tab. 19).

Tab. 18. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej	
Technika analityczna	Analiza podstawowa	Analiza kosztów-użyteczności
	Analiza wrażliwości	Analiza kosztów-efektywności
Model ekonomiczny	model Markowa trzy główne stany zdrowia, w tym jeden podzielony na cztery podgrupy długość cyklu: 1 miesiąc	
Perspektywa analizy	Płatnik publiczny + pacjent	
Horyzont czasowy	30 lat	
RSS	2 warianty (z/bez uwzględnienia RSS)	
Dyskontowanie	3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty	

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej
Korekta połowy cyklu	uwzględniono
Próg opłacalności	190 380 PLN/QALY

PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 19. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	
Parametry populacyjne			
Odsetek pacjentów z dziedziczną ATTR-CM [%]		24,04	
Średni wiek, lata [SE]		74,34 [0,334]	
Odsetek mężczyzn [%]		90,25	
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy I NYHA [%]		8,39	
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy II NYHA [%]		59,64	
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy III NYHA [%]		31,97	
Odsetek pacjentów w punkcie początkowym klasy IV NYHA [%]		0	
Skuteczność			
Funkcja ekstrapolacji zgonów z dowolnej przyczyny w populacji ogólnej	tafamidis	██████████	
	placebo	██████████	
Funkcja ekstrapolacji zgonów z dowolnej przyczyny w subpopulacjach	tafamidis	████████████████████ ████████████████████	
	placebo	████████████████████ ████████████████████	
Prawdopodobieństwa hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [%]	tafamidis	NYHA I	██
		NYHA II	██
		NYHA III	██
		NYHA IV	██
	placebo	NYHA I	██
		NYHA II	██
		NYHA III	██
		NYHA IV	██
Parametry dotyczące zużycia zasobów			
Koszt za opakowanie leku, CHB [PLN]	tafamidis	bez RSS	██████████
		z RSS	██████████
	placebo	██	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego [PLN]	tafamidis	██████████	
	placebo	██	
Koszt diagnostyki i monitorowania w cyklu [PLN]	tafamidis	██████████	
	placebo	██	
Koszt leczenia objawowego w cyklu [PLN]	NYHA I	██████████	
	NYHA II	██████████	

		Parametr	Wartość w analizie podstawowej
		NYHA III	■
		NYHA IV	■
Koszt hospitalizacji [PLN]	tafamidis	NYHA I	■
		NYHA II	■
		NYHA III	■
		NYHA IV	■
	placebo	NYHA I	■
		NYHA II	■
		NYHA III	■
		NYHA IV	■
Parametry dotyczące użyteczności			
tafamidis	NYHA I	■	
	NYHA II	■	
	NYHA III	■	
	NYHA IV	■	
placebo	NYHA I	■	
	NYHA II	■	
	NYHA III	■	
	NYHA IV	■	

ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; NYHA – *New York Heart Association*; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

2.7.1.1 Scenariusz A

W ramach analizy wrażliwości wyliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu jest długość życia przy pominięciu jakości życia. Podejście takie przedstawiono, gdyż CUA w pewnym sensie stygmatyzuje pacjentów z obniżoną jakością życia, traktując wydłużanie takiego życia jako niepełnowartościowe.

2.7.1.2 Scenariusz B

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.7.1.3 Scenariusz C

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy wartości względnej intensywności dawki (RDI), którą należy rozumieć jako stosunek liczby przyjętych przez

pacjenta dawek do oczekiwanej liczby dawek w trakcie całego leczenia. W tej wersji przyjęto 100% zgodność liczby dawek przyjętych przez pacjentów z zaplanowaną ich liczbą w całym okresie leczenia.

2.7.1.4 Scenariusz D

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ kosztów związanych z wykonaniem przeszczepienia serca u pacjentów z ATTR-CM na wyniki analizy. W związku z podeszłym wiekiem pacjentów z ATTR-CM oraz ryzykiem chirurgicznym wynikającym z procedury przeszczepienia serca jest wykonywane rzadko w badanym wskazaniu [Maurer 2017], co potwierdziły wyniki badania ATTR-ACT.

Przyjęto, że kwalifikacja do przeszczepienia serca zależy od statusu klasy NYHA, a nie od leczenia. Dodatkowo przyjęto, że przeszczepienie serca wystąpiłoby tylko w końcowej fazie choroby (tj. IV NYHA) i że jakość życia poprawiłaby się po przeszczepie.



Pacjentom po przeszczepieniu serca przypisano wartości użyteczności specyficzne dla tego stanu zdrowia oraz zastosowano je w każdym kolejnym cyklu po przystąpieniu pacjenta do zabiegu (por. Tab. 20).

Tab. 20. Wartości użyteczności u pacjentów, których poddano przeszczepieniu serca.

Stan zdrowia	
1 miesiąc po przeszczepieniu [SE]	██████████
≥2 miesiące po przeszczepieniu [SE]	██████████

SE – błąd standardowy.

Kwalifikujący się pacjenci, którzy zostają poddani przeszczepieniu narządu, ponoszą koszty przeszczepienia w tym cyklu. Nakład kosztów „1 miesiąc po przeszczepie” odzwierciedla koszt zabiegu i okres opieki przez 30 dni po nim. Zgodnie z Zarządzeniem NFZ [21/2023/DSOZ] koszt ten wynosi 235 319,58 PLN.

Po rozpoczęciu kolejnego cyklu pacjenci ponoszą koszty w stanie ≥2 miesiące po przeszczepieniu przez resztę życia. Do głównych kosztów ponoszonych w tym okresie należy zaliczyć zakup leków immunosupresyjnych, które są przyjmowane przez pacjenta dożywotnio, w celu zapobiegania odrzuceniu narządu. W standardowej terapii pacjentów po przeszczepieniu serca znajdują się trzy grupy leków:

- cyklosporyna lub takrolimus,
- azatiopryna lub mykofenolan mofetylu,

- glikokortykosteroidy [Durlik 2018].

Ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących udziału poszczególnych preparatów w terapii pacjentów poddanych przeszczepieniu serca w Polsce w analizie postużono się cenami poszczególnych preparatów zgodnymi z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. [Obwieszczenie MZ] oraz danymi dotyczącymi doboru preparatów i schematów dawkowania zgodnymi z ChPL każdego leku. Dla leków dawkowanych według masy ciała arbitralnie przyjęto wagę pacjenta 75 kg. Na tej podstawie wyliczono szacowane uśrednione koszty leczenia immunosupresyjnego pacjentów w cyklu.

Dodatkowo ze względu na fakt, iż większość leków immunosupresyjnych ujętych w analizie jest obecnie finansowana w ramach Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową w tej wersji scenariuszowej analizy wrażliwości zdecydowano o zaprezentowaniu wyników w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

W Tab. 21 zaprezentowano koszty związane z przeszczepieniem serca u pacjentów z ATTR-CM w zależności od cyklu leczenia.

Tab. 21. Koszt przeszczepienia serca.

Procedura	Wartość punktowa	Koszt [PLN]	
		NFZ	wspólna
Perspektywa			
1 miesiąc po przeszczepieniu			
Przeszczepienie serca 03.4656.033.02 (koszt do 30 dni po przeszczepie)	██████	██████	██████
≥2 miesiące po przeszczepieniu (Leczenie immunosupresyjne)			
azatiopryna lub mykofenolan mofetylu		██████	██████
cyklosporyna lub takrolimus		██████	██████
glikokortykosteroidy		██████	██████
Łączny miesięczny koszt leków		██████	██████

PLN – polski złoty; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.7.1.5 Scenariusz E

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany założeń RSS. ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

2.7.2 Tornado

W niniejszym dokumencie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w formie wykresów tornado, prezentujących parametry, które mają najwyższy wpływ na ICUR. W tej części analizy wrażliwości uwzględniono zmienność parametrów dotyczących zużycia zasobów oraz użyteczności w granicach 20% od wartości podstawowej. Odsetek ten przyjęto za autorami modelu ekonomicznego. Należy zauważyć, iż w przypadku jednokierunkowej analizy wrażliwości typowe jest stosowanie jednakowej wartości dla zmienności uwzględnionych parametrów. Ponadto głównym celem tego typu analiz jest identyfikacja parametrów o największym wpływie na ICER, dlatego wartość zaproponowaną przez autorów modelu (20%) uznano za właściwą odpowiednią, aby właściwie odzwierciedlić zmiany w zakresie poszczególnych parametrów.

Wyniki są prezentowane jako ICUR o minimalnej i maksymalnej wartości i są wykreślane na diagramie tornado. Schemat tornado przedstawia ICUR na osi X oraz testowane parametry na osi Y. Parametry o największym wpływie na ICUR zaprezentowano na górze diagramu.

2.7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu zbadania łącznej niepewności szacunków parametrów bazowych wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*).

Wartości wejściowe z modelu zostały pobrane z rozkładów wokół średnich parametrów wejściowych. Błędy standardowe (SE) dla każdego wejścia i odpowiednich rozkładów posłużyły do zdefiniowania miary niepewności parametru.

Niepewność szacunków parametrów przedstawiono za pomocą typowych rozkładów stosowanych w analizach probabilistycznych. Rozkład beta zastosowano do danych wejściowych, takich jak wyjściowy rozkład pacjentów według klasy NYHA, rozkład śmiertelności, prawdopodobieństwa przejścia między klasami i wartości użyteczności. Rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i został zastosowany w przypadkach, gdzie dane muszą sumować się do wartości 1, tj. rozkład pacjentów według klasy NYHA, rozkład śmiertelności i prawdopodobieństwa przejścia między stanami. Wszystkie parametry użyteczności zostały zmienione przy użyciu tej samej liczby losowej, aby zachować proporcje użyteczności w różnych stanach zdrowia zgodne z badaniem ATTR-ACT. Rozkład gamma został wykorzystany do parametryzacji kosztów. Rozkład normalny zastosowano do stóp dyskontowania i wieku pacjentów. Szacunki przeżycia zostały pobrane przy użyciu rozkładu Cholesky'ego i wprowadzono wariancję parametrów za pomocą macierzy kowariancji.

PSA przeprowadzono w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 symulacji ukazujących rozkład empiryczny ICUR.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo-efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY).

2.8 Walidacja modelu

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację techniczną z dokładnym przeglądem obliczeń i danych wejściowych w odniesieniu do ich pierwotnego źródła, aby upewnić się, że nie występują przypadkowe błędy obliczeniowe, logiczne lub transkrypcyjne. Dodatkowo przeprowadzono niezależną kontrolę jakości modelu z udziałem eksperta ds. ekonomii spoza zespołu projektowego, które obejmowały przegląd równań oraz skrajnych wartości uwzględnionych w modelu, a także ocenę z perspektywy ekonomiki zdrowia.

Struktura modelu, założenia, źródła danych oraz proponowane metody ekstrapolacji przeżycia zostały porównane z opublikowanymi badaniami opisującymi wyniki przeżycia w populacjach ATTR-CM przy braku leczenia takiego jak tafamidis oraz skonsultowane z ekspertem klinicznym na co dzień zajmującym się leczeniem pacjentów z ATTR. Przeprowadzono także ocenę wewnętrznej ważności z wynikami badania ATTR-ACT.

Ponadto po dopasowaniu modelu do warunków polskich przeprowadzono jego walidację wewnętrzną, w ramach której wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICUR wyniesie 0. Test wykazał zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

3 Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3.1.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.1.1.1 Scenariusz A

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

3.1.1.2 Scenariusz B

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.1.1.3 Scenariusz C

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]

[Redacted text block]

3.1.1.4 Scenariusz D

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.1.1.5 Scenariusz E

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.1.2 Wykresy tornado

[REDACTED]

[Redacted]

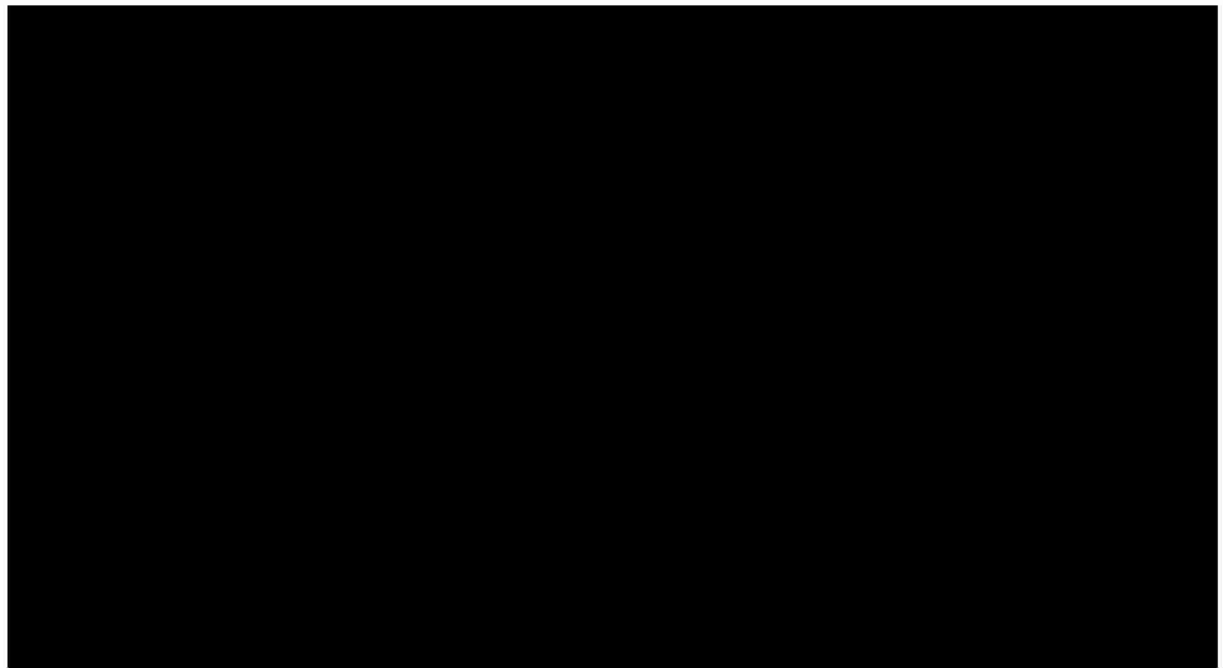
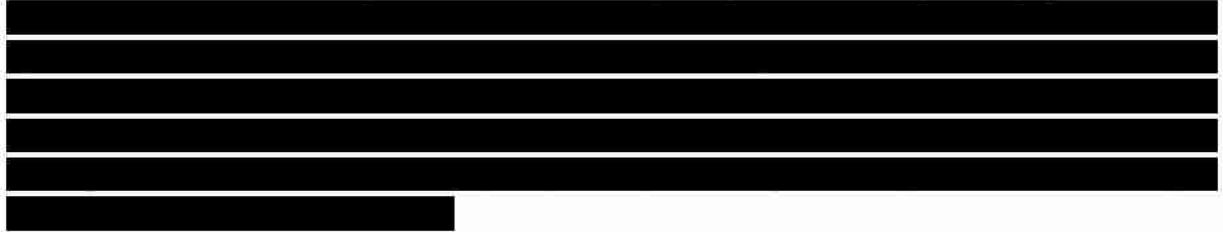
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresów rozrzutu (■■■■. , ■■■■.), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. ■■■■



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem modelu była konieczność ekstrapolowania krzywych OS w celu modelowania horyzontu życiowego. [REDACTED]

[REDACTED] Ekstrapolowane krzywe zweryfikowano na podstawie opublikowanych szacunków przeżycia dla pacjentów z ATTR-CM, pacjentów z niewydolnością serca i populacji ogólnej.

Model umożliwił wygenerowanie krzywych przeżycia na podstawie krajowych danych dotyczących umieralności w danym regionie. W takim przypadku model generował krzywe na podstawie stosunku zgonów związanych z CV i wszystkich zgonów w populacji kraju. W rezultacie model tworzył specyficzne dla kraju krzywe umieralności z dowolnej przyczyny, które były właściwe dla populacji ogólnej, nie zaś dla rozważanej we wskazaniu. Dlatego zrezygnowano z tego podejścia i zastosowano krzywe wygenerowane na podstawie danych z badania ATTR-ACT, które odzwierciedlały przeżycie w populacji chorych z ATTR-CM.

Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż poleganie na danych ATTR-ACT może ograniczyć odniesienie do szerszej populacji. Jednak, jako że badanie ATTR-ACT i trwające badanie LTE odzwierciedlają najlepsze dostępne dane dotyczące skuteczności tafamidisu w leczeniu ATTR-CM w modelu zastosowano możliwie największą liczbę danych z badań, aby zachować wewnętrzną spójność z wynikami.

Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości oszacowania trafności prognostycznej modelu, biorąc pod uwagę brak dostępności danych pochodzących z innych źródeł. Długoterminowe badanie przedłużające ATTR-ACT, które zastosowano do ekstrapolacji OS dla grupy tafamidisu reprezentowało najdłuższe dane kontrolne dostępne w badanym wskazaniu.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Vyndaqel® (substancja czynna tafamidis) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych z ATTR-CM, tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego. W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w populacji pacjentów dorosłych z ATTR-CM, z niewydolnością serca w klasach NYHA I-II.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Model obejmuje zarówno leczenie tafamidisem, jak i brak leczenia specyficznego u chorych z ATTR-CM oraz bazuje na danych z badania ATTR-ACT.

W celu oszacowania pełnych kosztów związanych z leczeniem tafamidisem i przy zastosowaniu standardowej opieki zdrowotnej konieczne z perspektywy płatnika publicznego było oszacowanie bezpośredniego zużycia zasobów i poniesionych kosztów opieki zdrowotnej oraz kosztów pośrednich.

W analizie pominięto koszty zaliczone do kategorii kosztów wspólnych dla technologii wnioskowanej oraz komparatora. Zgodnie z wynikami badania ATTR-ACT były to działania niepożądane, które miały na ogół łagodne po umiarkowane nasilenie, niezależnie od ramienia leczenia. W związku z porównywalnym profilem bezpieczeństwa w analizie nie uwzględniono kosztów ich leczenia.

Dodatkowo ze względu na fakt, iż chorzy z ATTR-CM poddawani są obecnie leczeniu odpowiedniemu dla niewydolności serca, a zalecanym schematem w przypadku tej grupy pacjentów jest leczenie objawowe, które jest tożsame u pacjentów leczonych tafamidisem, jak w przypadku pacjentów leczonych wyłącznie z powodu niewydolności serca w analizie nie uwzględniono tej kategorii kosztów.

Ponadto model umożliwia uwzględnienie procedur związanych z implantacją urządzeń wspomagających pracę serca oraz przeszczepienie serca. Badanie ATTR-ACT wykazało bardzo małą liczbę powyższych procedur w grupie chorych z ATTR-CM. W związku z tym z analizy w wariancie podstawowym wykluczono ich koszty.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podczas oceny zasadności refundacji tafamidisu należy wziąć pod uwagę, że wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentów z ATTR-CM, którzy obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych (jedyną dostępną metodą terapii jest leczenie objawowe niewydolności serca). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

6 Wnioski końcowe

Badanie ATTR-ACT wskazuje, że terapia z zastosowaniem tafamidisu prowadzi do korzystniejszego rokowania w zakresie ryzyka zgonu niż w przypadku braku dedykowanego leczenia, zarówno w przypadku populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach, co w modelu ekonomicznym przełożyło się na szacowany wzrost QALY. [REDACTED]

[REDACTED] wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Vyndaqel® jest wysoce uzasadnione. Ze względu na rzadką i śmiertelną naturę choroby ATTR-CM oraz obecny brak zatwierdzonego ukierunkowanego leczenia tej choroby, istnieje wyraźna, niezaspokojona potrzeba medyczna, która zostanie zaspokojona po wprowadzeniu refundacji leku Vyndaqel. Badania ATTR-ACT dowiodło, że jest to lek o wysokiej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jego stosowanie wpływa na zmniejszenie liczby zgonów z dowolnej przyczyny oraz na spadek hospitalizacji związanych z CV u pacjentów z ATTR-CM. Jako pierwszy dostępny modyfikujący chorobę sposób leczenia, tafamidis zmieni ścieżkę leczenia pacjentów z ATTR-CM oraz umożliwi lekarzom dostosowanie terapii do jednostki chorobowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo należy zauważyć, iż społeczna akceptacja [REDACTED] jest prawdopodobna w przypadku chorób rzadkich, zaś ustalanie cen i refundacja leków sierocych jest kwestią o wysokim priorytecie zarówno dla służby zdrowia jak i pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] Należy wziąć pod uwagę względy społeczne, takie jak dostarczenie grupie pacjentów z chorobami rzadkimi wsparcia w postaci dostępu do leków, których refundacja jest konieczna ze względu na brak możliwości poniesienia tak wysokich kosztów leczenia przez chorych. Ponadto leki sieroce często skierowane są do leczenia chorób zagrażających życiu, dla których brakuje alternatywnej terapii, tak jak w przypadku ATTR-CM.

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowym aspektem za tym przemawiającym jest fakt, iż w przypadku tych leków istnieje możliwość występowania skuteczności przeciwko więcej niż jednej chorobie rzadkiej, a także możliwość rozszerzenia wskazań o choroby występujące powszechnie, co dodatkowo zwiększa wartość kliniczną tych leków.

7 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących tafamidisu w leczeniu ATTR-CM. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 29 i Tab. 30.

Tab. 29. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 11.05.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	tafamidis	422
#2	Vyndamax	422
#3	Vyndaqel	422
#4	FX 1006A	423
#5	FX1006A	423
#6	FX-1006A	423
#7	tafamidis meglumine	422
#8	(((((tafamidis OR (Vyndamax)) OR (Vyndaqel)) OR (FX 1006A)) OR (FX1006A)) OR (FX-1006A)) OR (tafamidis meglumine)	423
#9	Cost	1059564
#10	"Economics"[Mesh]	659967
#11	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]	264108
#12	costs	439634
#13	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review")	1288122
#14	((((Cost) OR ("Economics"[Mesh])) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR (costs)) OR ((economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review"))	1685493
#15	(((((tafamidis) OR (Vyndamax)) OR (Vyndaqel)) OR (FX 1006A)) OR (FX1006A)) OR (FX-1006A)) OR (tafamidis meglumine)) AND (((Cost) OR ("Economics"[Mesh])) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR (costs)) OR ((economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-	33

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review"))	

Tab. 30. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 11.05.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	tafamidis	139
#2	Vyndamax	2
#3	Vyndaqel	6
#4	FX 1006A	10
#5	FX1006A	1
#6	FX-1006A	9
#7	tafamidis meglumine	31
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	147
#9	Cost	73537
#10	"Economics"[Mesh]	18192
#11	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]	14518
#12	costs	39334
#13	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review")	61648
#14	#9 OR #10 #11 OR #12 OR #13	106397
#15	#8 AND #14	4

Włączono opracowana spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca tafamidisu,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu ATTR-CM,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,

- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła,
- oraz inne istotne elementy.

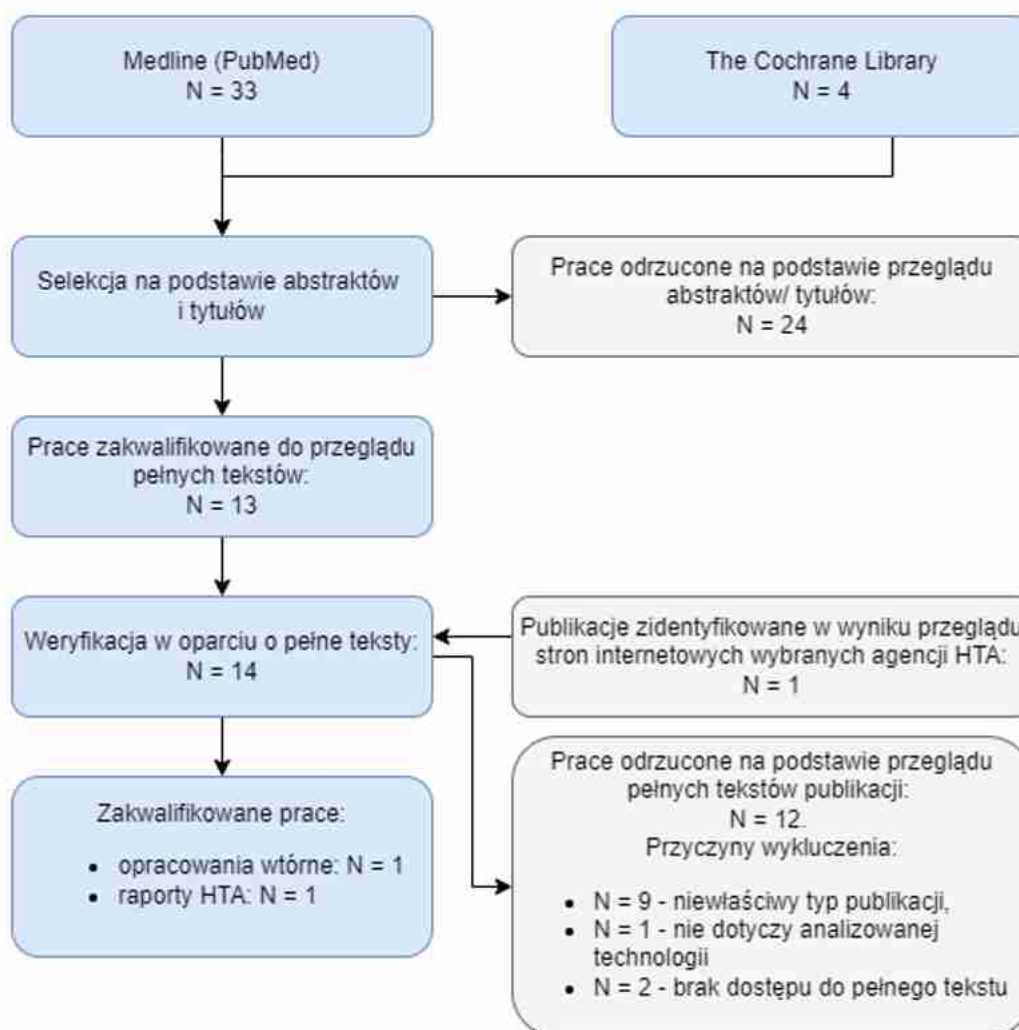
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 25 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano osiem opracowań, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo w wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do badania.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedną analizę ekonomiczną [Kazi 2020] oraz jeden raport HTA [CADTH 2020]. Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono niżej (por. Tab. 31). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 11).

Rys. 11. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 31) oraz wykluczonych (por. Tab. 32) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 31. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Analizy ekonomiczne		
1.	Kazi 2020	Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Arnold SV, Sperry BW, Maurer MS, Shah SJ. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Circulation</i> . 2020;141(15):1214-1224.
Raporty HTA		
2.	CADTH 2020	CADTH. Pharmacoeconomic Review Report. TAFAMIDIS (Vyndaqel). April 2020.

Tab. 32. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Analizy ekonomiczne		
1.	Nawarskas JJ, Shephard EA. Tafamidis: A Novel Treatment for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Cardiol Rev.</i> 2020;28(3):156-160.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
2.	Rocha A, Silva A, Cardoso M, Beirão I, Alves C, Teles P, Coelho T, Lobato L. Transthyretin (ATTR) amyloidosis nephropathy: lessons from a TTR stabilizer molecule. <i>Amyloid.</i> 2017;24(sup1):81-82.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
3.	Gurwitz J, Maurer M. Initial Monthly Cost of Tafamidis-the Real Price for Patients-Reply <i>JAMA Cardiol.</i> 2020 Jul 1;5(7):848.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
4.	Masri A, Chen H, Wong C, Fischer K, Karam C, Gellad W, Heitner S. Initial Experience Prescribing Commercial Tafamidis, the Most Expensive Cardiac Medication in History. <i>JAMA Cardiol.</i> 2020 Sep 1;5(9):1066-1067.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
5.	Cuddy SAM(1)(2), Coyle ML(1)(3), Falk RH(1)(4).Initial Monthly Cost of Tafamidis-the Real Price for Patients. <i>JAMA Cardiol.</i> 2020 Jul 1;5(7):847-848.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
6.	Rozenbaum M, Kemner J, Parasuraman B. Letter by Rozenbaum et al Regarding Article, "Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy". <i>Circulation.</i> 2020 Oct 13;142(15):e210-e211.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
7.	Kazi D, Bellows B, Spertus J, Baron S, Shen C, I in. Response by Kazi et al to Letter Regarding Article, "Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy". <i>Circulation.</i> 2020 Oct 13;142(15):e212-e213.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
8.	Chen H, Chandrashekar P, Fischer K, Carlson D, Narayan U, Chen J, Masri A. Navigating the Complex Web of Prescribing Amyloidosis Therapeutics: A Primer. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2022 Apr 5;11(7):e023895. doi: 10.1161/JAHA.121.023895. Epub 2022 Mar 18.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
9.	Rozenbaum MH, Garcia A, Grima D, Tran D, Bhambri R, Stewart M, Li B, Heeg B, Postma M, Masri A. Health impact of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: an analysis from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and the open-label long-term extension studies. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.</i> 2022 Aug 17;8(5):529-538.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to analiza ekonomiczna
10.	Ge Y, Pandya A, Cuddy SAM, Singh A, Singh A, Dorbala S. Modeling the Cost and Health Impacts of Diagnostic Strategies in Patients with Suspected Transthyretin Cardiac Amyloidosis. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2022 Sep 20;11(18):e026308. doi: 10.1161/JAHA.122.026308. Epub 2022 Sep 14.	analiza ekonomiczna nie dotyczy tafadimisu
11.	Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, Trachtenberg B, Wechalekar A, Cheng RK, Baron SJ, Nohria A, Lenihan D, Ganatra S, Dani SS. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2023 Jun;48(6):101667.	brak dostępu do pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Analizy ekonomiczne		
12.	Zegkos T, Gossios T, Ntelios D, Parcharidou D, Karvounis H, Efthimiadis G. Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Gordian-Knot of Novel Therapeutic Regimens. <i>Cardiol Rev.</i> 2023 Jan-Feb 01;31(1):36-41.	brak dostępu do pełnego tekstu

7.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

7.3.1 Kazi 2020

W opracowaniu Kazi 2020 dokonano oceny opłacalności stosowania tafamidisu u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTRm i ATTRwt i jego potencjalnego wpływu na wydatki poniesione przez amerykańską opiekę zdrowotną.

Analizę oparto na modelu Markowa, gdzie wykorzystano dane pochodzące z badania klinicznego ATTR-ACT, dostępnej literatury, Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, roszczeń zdrowotnych i krajowych danych ankietowych. Porównano leczenie tafamidisem w ATTR-CM z brakiem leczenia specyficznego dla choroby. W modelu odtworzono 30-miesięczny wskaźnik przeżycia, jakości życia i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zaobserwowany w badaniu ATTR-ACT. Do dalszego prognozowania wykorzystano parametryczny model przeżycia w ramieniu kontrolnym, ze stałą redukcją zagrożeń w ramieniu tafamidisu. Uwzględniono roczną stopę dyskontową w wysokości 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz zbadano niepewność kluczowych parametrów za pomocą analiz wrażliwości deterministycznej i probabilistycznej. Głównymi punktami końcowymi były: inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) i wpływ na roczny budżet oceniany z perspektywy amerykańskiego sektora opieki zdrowotnej.

Wyniki z opracowania Kazi 2020 przedstawiono poniżej (por. Tab. 33).

Tab. 33. Wyniki z opracowania Kazi 2020.

Punkt końcowy	Standardowa opieka zdrowotna	Tafamidis
Wyniki dla opieki zdrowotnej		
Przeżycie, LY (niezdykontowane)	3,46 (2,88 - 4,25)	5,43 (4,17 - 6,76)
Przeżycie, LY (dyskontowane)	3,23 (2,73 - 3,84)	4,83 (3,82 - 5,79)
Inkrementalne LY (zdyskontowane)	Komparator	1,60 (0,48 - 2,47)
QALY (zdyskontowane)	2,19 (1,94 - 2,56)	3,48 (2,85 - 4,15)
Inkrementalne QALY (zdyskontowane)	Komparator	1,29 (0,47 - 1,75)
Hospitalizacje z przyczyn CV, liczba	2,36 (1,87 - 3,02)	2,53 (1,78 - 3,43)
Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej		
Dożywczo koszty opieki zdrowotnej, USD	126 000 (105 000 - 157 000)	1 262 000 (996 000 - 1 515 000)

Punkt końcowy	Standardowa opieka zdrowotna	Tafamidis
Koszt tafamidisu, USD	-	1 086 000 (861,000 - 1 303 000)
Hospitalizacje z przyczyn CV, USD	34 000 (26 000 - 46 000)	34 000 (23 000 - 47 000)
Pozostałe koszty opieki zdrowotnej, USD	92 000 (77 000 - 113 000)	142 000 (110 000 - 174 000)
Inkrementalne koszty opieki zdrowotnej, USD (zdyskontowane)	Komparator	1 135 000 (872 000-1 377 000)
ICER		
ICER, USD na pozyskany rok życia	Komparator	
ICER, USD za każdą zdobytą QALY	Komparator	880 000 (697 000-1 564 000)

709 000 (547 000 - 1 943 000)

W odnalezionej analizie ekonomicznej wykazano, że leczenie tafamidem przynosi znaczne korzyści kliniczne, jednak przy obecnej cenie jego koszt przewyższy przyjęte progi opłacalności w USA. Dlatego dostęp do terapii tafamidem może być ograniczony, jeżeli nie nastąpi znaczne obniżenie jego ceny.

7.3.2 Raport HTA – CADTH 2020

Raport CADTH 2020 wykonano na zlecenie Pfizer Canada ULC. Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów i użyteczności (CUA) porównującą stosowanie megluminianu tafamidisu i standardowej opieki podtrzymującej, gdzie wykorzystano ramię placebo z badania ATTR-ACT, które pozwoliło pacjentom przyjmować leki uważane za standardowe metody leczenia (takie jak leki moczopędne) w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTRwt i ATTRm.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego w horyzoncie dożywotnym (30 lat) przy zastosowaniu miesięcznych cykli. Uwzględniono roczną stopę dyskontową w wysokości 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Analizę oparto na modelu Markova. Stany zdrowia ujęte w opracowaniu obejmowały pacjentów żywych bez przeszczepienia, żywych z przeszczepieniem oraz zgon. Pacjentów żywych bez przeszczepienia podzielono zgodnie z zaawansowaniem niewydolności serca wg. klas NYHA w celu odzwierciedlenia postępu choroby serca. Model umożliwił przechodzenie pacjentów między poszczególnymi klasami NYHA (co sześć miesięcy w ciągu pierwszych 30 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc). Stan po przeszczepieniu podzielono na dwa stany: miesiąc i ≥ 2 miesięcy po przeszczepieniu. Wyłącznie pacjenci w stanie zdrowia żywy bez przeszczepienia byli dopuszczeni do leczenia megluminianem tafamidisu. Skuteczność kliniczną oparto na badaniu ATTR-ACT.

Model obejmował koszty leczenia megluminianem tafamidisu, które zostały skorygowane na podstawie parametrycznej ekstrapolacji danych o przerwaniu leczenia z badania ATTR-ACT. Nie przyjęto żadnych kosztów leczenia związanych ze standardowym leczeniem podtrzymu-

jącym. Uwzględniono dodatkowe koszty związane z wizytami u specjalistów, z hospitalizacjami z przyczyn sercowo-naczyniowych, z wykorzystaniem leczenia i prawdopodobieństw specyficznych dla podgrup dla hospitalizacji i długości pobytu zgłoszonych w badaniu ATTR-ACT.

Wyniki z opracowania CADTH 2020 przedstawiono poniżej (por. Tab. 34).

Tab. 34. Wyniki z raportu CADTH 2020.

	Megluminian tafa- midisu	Placebo	Koszt inkremen- talny
Zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 30 miesięcy			
QALY	5,21	2,01	3,20
LY	7,07	2,85	4,23
Koszty			
Nabycie leków, USD	741 485	0	741 485
Zdarzenia niepożądane, USD	149	179	-30
Hospitalizacje z przyczyn CV, USD	29 129	20 004	9 125
Pozostałe koszty, USD	15 325	6 797	8 528
Zgon, USD	1 308	1 400	-92
Koszty całkowite, USD	833 282	42 903	790 379
ICUR za QALY, USD			247 069

CV – sercowo-naczyniowe; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; LY – lata życia; QALY – rok życia skorygowany o jakość; USD – dolar amerykański.

8 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Ostatniej aktualizacji przeglądu dokonano 20.04.2023 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 20.04.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	1241
#2	attr-cm	147
#3	(ATTR AND CM)	177
#4	"Cardiomyopathies"[Mesh]	111446
#5	"Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	1145
#6	(Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy)	271231
#7	Transthyretin Amyloidosis	1754
#8	"Amyloidosis"[Mesh]	28220
#9	hereditary transthyretin amyloidosis	1291
#10	Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis	763
#11	(((((Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy) OR (attr-cm)) OR ((ATTR AND CM))) OR ("Cardiomyopathies"[Mesh])) OR ("Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept])) OR ((Transthyretin OR Amyloid OR Cardiomyopathy)) OR (Transthyretin Amyloidosis)) OR ("Amyloidosis"[Mesh])) OR (hereditary transthyretin amyloidosis)) OR (Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis)	281754
#12	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	34429
#13	#11 AND #12	190

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch spośród poniższych stanów zdrowia w ATTR-CM:
 - pacjenci żywi bez przeszczepienia:
 - I klasa NYHA,
 - II klasa NYHA,

- III klasa NYHA,
- IV klasa NYHA.
- Pacjenci żywi z/po przeszczepie:
 - 1 miesiąc,
 - ≥ 2 miesięcy.
- zgon.
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii niż w ATTR-CM,
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z ATTR-CM.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

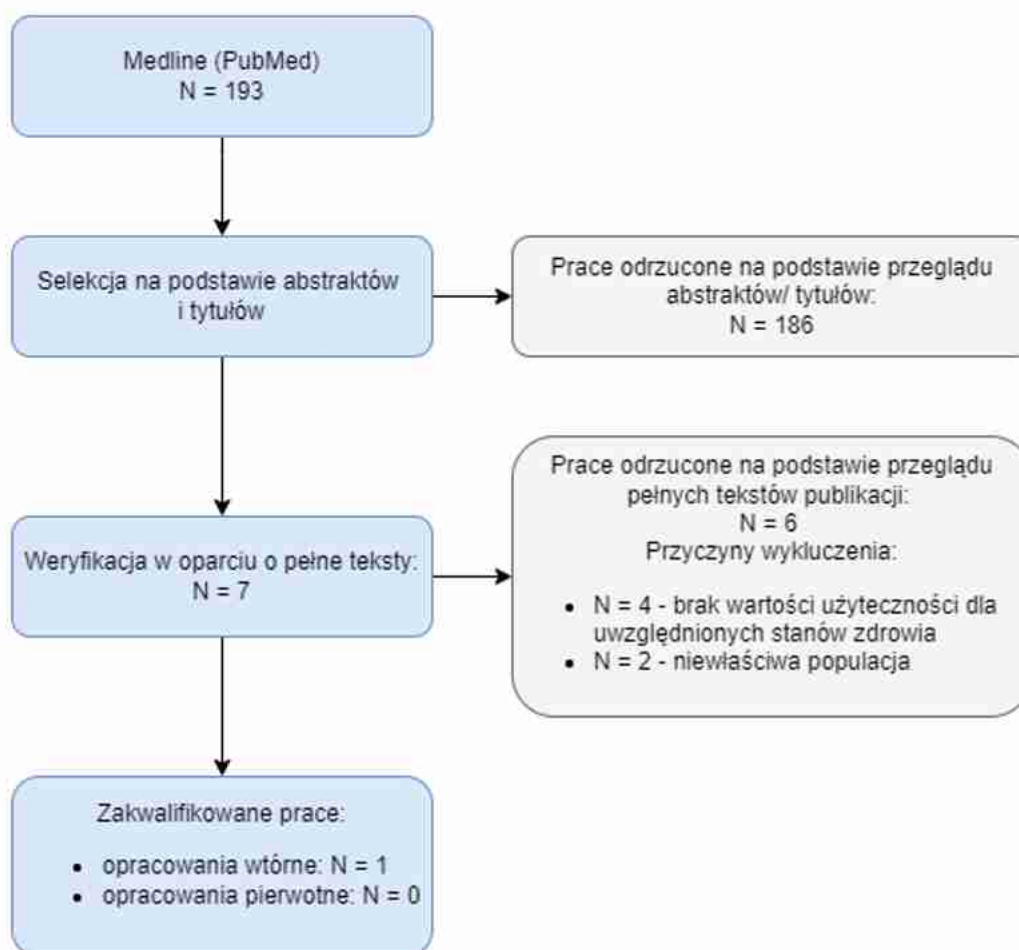
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

8.2 Wyniki przeglądu

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 12). W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 193 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano siedem prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Rys. 12. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, sześć publikacji zostały wykluczonych z analizy. Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono niżej (por. Tab. 36). Jedna publikacja, Eldhagen 2023, spełniła kryteria włączenia (por. Tab. 37).

Tab. 36. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Cox S, O'Donoghue AC, McKenna WJ, Steptoe A. Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. <i>Heart</i> . 1997;78(2):182-7.	brak wartości użyteczności
2.	Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, de Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2020;15(1):67.	niewłaściwa populacja
3.	Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB; THAOS investigators. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2014;9:61	brak wartości użyteczności

4.	Hanna M, Damy T, Grogan M, Stewart M, Gundapaneni B, Patterson T, Schwartz J, Sultan M, Maurer M. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. Am J Cardiol. 2021 Feb 15;141:98-105.	brak wartości użyteczności
5.	Grady KL, Kao A, Spertus JA, Hsich E, Dew MA. Health-Related Quality of Life in Older Patients With Heart Failure From Before to Early After Advanced Surgical Therapies: Findings From the SUSTAIN-IT Study. Circ Heart Fail. 2022 Oct;15(10):e009579.	niewłaściwa populacja
6.	Aimo A, Rapezzi C, Perfetto F, Cappelli F, Palladini G. Quality of life assessment in amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis. Eur J Clin Invest. 2021 Nov;51(11):e13598.	brak wartości użyteczności

Tab. 37. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja
1.	Eldhagen P, Lehtonen J, Gude E, Gustafsson F, Bagger-Bahnsen A, Vakevainen M, Pilgaard T, Wedell-Wedellsborg D, Poulsen SH, Nordic PROACT study group. Health-related quality of life among transthyretin amyloid cardiomyopathy patients. ESC Heart Failure. 2023.

Celem analizy Eldhagen 2023 było zbadanie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów z ATTR-CM. Badanie PROACT było przekrojowym, nieinterwencyjnym badaniem przeprowadzonym w 12 szpitalnych klinikach kardiologicznych w Norwegii, Szwecji, Finlandii i Danii. Do badania włączono mężczyzn i kobiety w wieku ≥ 18 lat, u których rozpoznano objawową ATTR-CM. Przekazano informacje na temat historii choroby, biomarkerów, aktualnego leczenia, chorób współistniejących i stopnia nasilenia choroby według klas NYHA i fazy National Amyloidosis Centre (NAC). Pacjenci wypełniali kwestionariusze HRQoL w postaci Kwestionariusza Kardiomiopatii Kansas City (KCCQ), wskaźnika EQ-5D-5L z wizualną skalą analogową (VAS) oraz Inwentarza Dużej Depresji (MDI).

Do badania włączono łącznie 169 pacjentów (średnia \pm SD wieku $77,7 \pm 6,2$ roku). Dziewięćdziesiąt dwa procent stanowili mężczyźni. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów miało ATTR-CM typu dzikiego (ATTRwt-CM), 15% miało dziedziczną postać ATTR CM (ATTRm-CM), a 9% było genetycznie niesklasyfikowanych. Większość pacjentów była w II klasie NYHA (54%) i w stadium NAC 1 (53%). Udział w randomizowanych badaniach klinicznych odnotowano u 58% pacjentów. Chociaż szczegóły dotyczące konkretnych RCT nie były dostępne, prawdopodobne jest, że niektórzy uczestnicy RCT otrzymywali leczenie modyfikujące przebieg choroby, które może zmniejszyć postęp choroby i tym samym poprawić HRQoL, jak wykazano w przypadku tafamidisu i patisiranu. Spośród pacjentów nieuczestniczących w badaniach RCT 20% otrzymywało leki wpływające na przebieg choroby.

U 169 pacjentów z ATTR-CM całkowity wynik użyteczności EQ-5D-5L wynosił $0,8 \pm 0,2$ (SD), a wynik EQ-5D-5L VAS $62,9 \pm 20,6$. Zdecydowana większość (89%) nie zgłaszała objawów depresji. Pacjenci z ATTRm-CM mieli wyższy całkowity wynik KCCQ w porównaniu z ATTRwt-CM, natomiast wartości użyteczności EQ-5D-5L, EQ-5D-5L VAS i MDI były zbliżone. Pacjenci z wyższymi klasami NYHA i stadiami choroby NAC mieli gorszą HRQoL, o czym świadczyły niższe wyniki KCCQ i EQ-5D-5L oraz wyższe wyniki MDI. Uczestnicy badania nieobjęci RCT uzyskiwali

gorsze wyniki HRQoL w porównaniu z uczestnikami RCT, co znalazło odzwierciedlenie w niższej całkowitej punktacji KCCQ i EQ-5D-5L VAS oraz wyższej punktacji MDI.

Wyniki KCCQ były niższe niż wcześniej zgłaszane u pacjentów z innymi chorobami serca pochodzenia innego niż ATTR-CM. Wskaźniki HRQoL dobrze korelowały z klasą NYHA i stadium choroby według NAC.





Badanie ostatecznie nie zostało wzięte pod uwagę jako źródło wartości użyteczności w niniejszej analizie, ponieważ nie zostały w nim podane precyzyjne dane dotyczące wartości użyteczności z podziałem na klasy NYHA, a jedynie możliwe było odczytanie przybliżonych wartości z wykresu. Przybliżone wyniki wyniosły: dla NYHA I - 0,9; dla NYHA II - 0,83; dla NYHA III - 0,78; dla NYHA IV - 0,67. Jednocześnie warto zauważyć znaczące wartości odchylenia standardowego, wynoszące dla każdej z grup około 0,15-0,2.

Ponadto w publikacji wskazano, że pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych, a więc z znaczącym prawdopodobieństwem przyjmujący leki modyfikujące przebieg choroby, jak tafamidis, uzyskiwali korzystniejsze wyniki dotyczące jakości życia. Nie podano jednakże w publikacji dokładnych danych dotyczących różnic w wynikach wartości użyteczności pomiędzy pacjentami z grup uczestniczących i nieuczestniczących w badaniach RCT. Jednocześnie istnienie takowej różnicy w wynikach sugeruje, że uwzględnienie faktu przyjmowania leków przez pacjentów w analizie poprzez zróżnicowanie wartości użyteczności w grupach może wpłynąć na wyniki analizy.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.	13
[Redacted]	17
[Redacted]	18
[Redacted]	18
[Redacted]	42
[Redacted]	42
[Redacted]	43
[Redacted]	44
[Redacted]	44
[Redacted]	45
Rys. 11. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	53
Rys. 12. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).	60

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.	9
Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.	9
Tab. 3. Koszt technologii dla płatnika publicznego w przeliczeniu na pacjenta z uwzględnieniem RSS.	10
Tab. 4. Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA.	12
Tab. 5. Podstawowa charakterystyka populacji w badaniu ATTR-ACT.	14
Tab. 6. Porównanie charakterystyki pacjentów z ATTR-CM w chwili włączenia do badania ATTR-ACT (łączone ramię tafamidisu) z populacją zdiagnozowanych pacjentów w próbie Canepa 2019.	15
Tab. 7. Rozkład śmiertelności według klas NYHA na podstawie badania ATTR-ACT i badania przedłużonego LTE u pacjentów stosujących tafamidis i placebo.	19
Tab. 8. Prawdopodobieństwo przejścia między klasami NYHA na podstawie badania ATTR-ACT i badania przedłużonego LTE u pacjentów stosujących tafamidis i placebo.	19
Tab. 9. Wartości użyteczności w zależności od klasy NYHA dla żywych pacjentów.	21
Tab. 10. Ceny leku Vyndaqel uwzględnione w niniejszej analizie.	22
Tab. 11. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do PL.	24
Tab. 12. Całkowity koszt kwalifikacji pacjentów do PL.	25
Tab. 13. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.	26
Tab. 14. Koszt leków stosowanych w leczeniu objawowym.	27
Tab. 15. Średni koszt hospitalizacji pacjenta z niewydolnością serca.	28
Tab. 16. Wskaźniki związane z incydentami sercowo-naczyniowymi według NYHA oraz prawdopodobieństw hospitalizacji pacjentów w ramionach tafamidisu i placebo. ..	29
Tab. 17. Koszt hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ze względu na długość hospitalizacji i klasę NYHA.	30
Tab. 18. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.	30
Tab. 19. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.	31
Tab. 20. Wartości użyteczności u pacjentów, których poddano przeszczepieniu serca.	33
Tab. 21. Koszt przeszczepienia serca.	34
	37
	37
	38
	39

[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
Tab. 29. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 11.05.2023 r.	50
Tab. 30. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 11.05.2023 r.	51
Tab. 31. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.....	53
Tab. 32. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.	53
Tab. 33. Wyniki z opracowania Kazi 2020.	55
Tab. 34. Wyniki z raportu CADTH 2020.	57
Tab. 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 20.04.2023 r.	58
Tab. 36. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	60
Tab. 37. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności.....	61

Bibliografia

- 16/2023/DEF ZARZĄDZENIE NR 16/2023/DEF PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok
- 69/2023/DGL ZARZĄDZENIE NR 69/2023/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
- 57/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 57/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- 58/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 58/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- 21/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 21/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- Canepa 2019 Canepa M, Tini G, Musumeci B, Cappelli F, Milandri A, Mussinelli R, Autore C, Perfetto F, Rapezzi C, Perlini S, Real-world versus trial patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, Eur J Heart Fail. 2019 Nov;21(11):1479-1481.
- Czech 2013 Czech M., Opolski G., Zdrojewski T., Dubiel JS., Wizner B., Bolisęga D., Fedyk-Lukasik 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. Kardiol Pol. 2013;71(3):224-32.
- Cox 1997 Cox S, O'Donoghue AC, McKenna WJ, Steptoe A. Health related quality of life and psychological wellbeing in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. Heart. 1997;78(2):182-7.
- Durlik 2018 Durlik M, Przybyłowski P, Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, Opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Warszawa 2018.
- GUS Główny Urząd Statystyczny. Informacje o sytuacji społeczno-gospodarczej. Biuletyn Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych. Kategoria zdrowie. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spolesczno-gospodarczej>
- Inês 2020 Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, de Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):67.
- Kazi 2020 Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Arnold SV, Sperry BW, Maurer MS, Shah SJ. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circulation. 2020;141(15):1214-1224.
- Obwieszczenie Prezesa GUS 2023 Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i->

	obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html
Mapa NFZ	http://sga.waw.pl/web/mapNFZ/index.html?w=0&z=0&o=0&j=222&k=2&y1=2018&y2=2019 , data ostatniego dostępu: 08.05.2023.
Nawarskas 2020	Nawarskas JJ, Shephard EA. Tafamidis: A Novel Treatment for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. <i>Cardiol Rev.</i> 2020;28(3):156-160.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Rocha 2017	Rocha A, Silva A, Cardoso M, Beirão I, Alves C, Teles P, Coelho T, Lobato L. Transthyretin (ATTR) amyloidosis nephropathy: lessons from a TTR stabilizer molecule. <i>Amyloid.</i> 2017;24(sup1):81-82.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Wixner 2014	Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB; THAOS investigators. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2014;9:61