



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

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[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	3
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Etiologia i patogenezę	8
2.3 Klasyfikacja	8
2.4 Rozpoznanie	9
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	11
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą	12
2.7 Monitorowanie członków rodzin pacjentów z ATTRm	19
Aktualne postępowanie medyczne	21
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
2.9 Koszty społeczne	22
3 Schemat PICOS	24
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej	24
3.2 Interwencja	26
3.2.1 Tafamidis	26
3.3 Komparator	45
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	45
3.4 Efekty zdrowotne	45
3.5 Rodzaj i jakość dowodów	47
4 Podsumowanie	48
5 Aneks 1. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka	49
6 Aneks 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	51
7 Aneks 3. Program lekowy	58
.....	
Spis rysunków	70
Spis tabel	71
Bibliografia	72

Wykaz skrótów i akronimów

6-MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk test</i>)
^{99m} Tc-PYP	pirofosforan technetu-99m (ang. <i>technetium-99m pyrophosphate</i>)
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
AL	amyloidoza łańcuchów lekkich (ang. <i>light-chain amyloidosis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagonista receptora dla angiotensyny (ang. <i>angiotensin-receptor blocker</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>)
ATTR	amyloidoza transtyretynowa (ang. <i>transthyretin-related amyloidosis</i>)
ATTR-CM	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ang. <i>Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy</i>)
ATTRm	amyloidoza transtyretynowa dziedziczna (ang. <i>hereditary transthyretin-related amyloidosis</i>)
ATTRwt	amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego (ang. <i>wild-type transthyretin-related amyloidosis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRT	terapia resynchronizująca serca (ang. <i>cardiac resynchronization therapy</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
EF	frakcja wyrzutowa (ang. <i>ejection fraction</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiografia (ang. <i>electrocardiography</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. <i>implantable cardioverter-defibrillator</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonists</i>)
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B (ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>)

NYHA	skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (<i>New York Heart Association</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SCD	nagła śmierć z przyczyn sercowych (ang. <i>sudden cardiac death</i>)
SPECT	Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. <i>single-photon emission computed tomography</i>)
T3	trijodotyronina (ang. <i>triiodothyronine</i>)
T4	tyroksyna (ang. <i>thyroxine</i>)
TAVI	przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (ang. <i>transcatheter aortic valve implantation</i>)
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TnT	troponina T (ang. <i>troponin T</i>)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>)
TTR	transtyretyna (ang. <i>transthyretin</i>)

Streszczenie

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

Kardiomiopatia to choroba mięśnia sercowego, w której jest on morfologicznie i czynnościowo nieprawidłowy, a nie występuje jednocześnie choroba wieńcowa, nadciśnienie, wada zastawkowa lub wrodzona wada serca na tyle istotna, by doprowadzić do obserwowanej patologii miokardium. W przypadku kardiomiopatii w przebiegu ATTR-CM uszkodzenie mięśnia sercowego jest spowodowane odkładaniem się złogów amyloidu w macierzy pozakomórkowej miokardium [ESC 2014].

W ATTR-CM wyróżnia się dwa podtypy:

- Amyloidozę transtyretynową dziedziczną (ATTRm),
- Amyloidozę transtyretynową typu dzikiego (ATTRwt).

Postać ATTRm-CM jest spowodowana mutacją dziedziczną autosomalnie dominująco. Powstawanie nieprawidłowej formy białka prowadzi do szybszego odkładania się amyloidu w ilościach większych niż w typie dzikim [Puła 2018]. Choroba dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn i w zależności od mutacji może ujawniać się około 45 r.ż. (w przypadku mutacji w genie Thr60Ala > 45 r.ż., zaś Val122Ile – > 65 r.ż.) [Ruberg 2012].

W ATTRwt prekursorem amyloidu jest rodzime, niezmutowane białko TTR, które ma potencjał do przekształcania w nieprawidłowe białko amyloidu. Proces gromadzenia się jego formy monomerycznej trwa latami, dając objawy w późnym wieku [Puła 2018]. ATTRwt-CM występuje głównie u mężczyzn powyżej 60 r.ż., ze stwierdzoną niewydolnością serca i jest mniej powszechny u kobiet, niż ATTRm-CM [Ruberg 2012].

Średni czas przeżycia chorych od momentu rozpoznania choroby wynosi od 2 do 6 lat [Holcman 2019]. Czas przeżycia pacjentów z ATTR-CM jest uzależniony od wariantu choroby. W badaniu Lane 2019 mediana czasu przeżycia od momentu rozpoznania choroby u pacjentów z ATTRwt-CM wynosiła 57 miesięcy. U pacjentów z ATTRm-CM długość przeżycia była uzależniona od rodzaju mutacji. Mediana przeżycia u pacjentów z mutacją w genie Val122Ile wynosiła 31 miesięcy i była niższa niż w przypadku pozostałych mutacji, gdzie mediana przeżycia osiągnęła 69 miesięcy [Lane 2019].

Wielkość populacji oszacowano wykorzystując [redacted]

Postępowanie medyczne w kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej pozostaje znaczącą niezaspokojoną potrzebą, a podstawową terapią ATTR-CM pozostaje leczenie objawowe niewydolności serca. W określonych przypadkach (np. młodzi pacjenci z ATTRm) należy rozważyć przeszczep serca lub jednocześnie przeszczepienie serca i wątroby, w celu uniknięcia progresji choroby ogólnoustrojowej. Ograniczenie tej metody stanowią jednak liczne restrykcje dotyczące transplantacji narządów, w tym ograniczona liczba dawców, brak kwalifikacji do przeszczepu z powodu zaawansowanego wieku i obciążenia chorobami współistniejącymi u większości pacjentów z ATTR-CM [Holcman 2019].

Analizowaną interwencją jest tafamidis (Vyndaqel®) w dawce 61 mg podawanej doustnie raz na dobę. Lek ten nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu chorych z kardiomiopatią w ATTR-CM. Podmiot odpowiedzialny w niniejszej analizie wnioskuje o finansowanie ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego. Taka forma finansowania pozwoli na lepsze kontrolowanie populacji objętej leczeniem.

NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) wymienia, że tafamidis jest pierwszym leczeniem ATTR-CM, którego celem jest leczenie choroby, a dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują, że zmniejsza on liczbę zgonów i hospitalizacji z powodu schorzeń dotyczących serca i naczyń krwionośnych w porównaniu z placebo. Ze względu na brak istniejącego ukierunkowanego leczenia ATTR, oceniana interwencja jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w badanym wskazaniu. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator

dla tafamidisu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla tafamidisu w praktyce klinicznej jest placebo.

1 Cel analizy

Celem niniejszego dokumentu jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania tafamidisu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S) [AOTMiT 2016].

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

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

schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Kardiomiopatia to choroba mięśnia sercowego, w której jest on morfologicznie i czynnościowo nieprawidłowy, a nie występuje jednocześnie choroba wieńcowa, nadciśnienie, wada zastawkowa lub wrodzona wada serca na tyle istotna, by doprowadzić do obserwowanej patologii miokardium. W przypadku kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) uszkodzenie mięśnia sercowego jest spowodowane odkładaniem się złogów amyloidu w macierzy pozakomórkowej miokardium [ESC 2014].

2.2 Etiologia i patogeneza

Amyloidoza (skrobiawica) to różnorodna grupa chorób, w których dochodzi do odkładania się amyloidu (białka) w macierzy pozakomórkowej różnych organów, w tym także serca. W przypadku amyloidozy transtyretynowej (ATTR) powstawanie amyloidu jest wynikiem występowania niestabilnego oraz nieprawidłowo zbudowanego białka transtyretyny (TTR). Patomechanizm uszkodzenia struktury i funkcji komórek w przebiegu odkładania amyloidu jest złożony. Złogi nieprawidłowego białka powodują m.in. zaburzenie gospodarki wapniowej komórki, co prowadzi do dysfunkcji mitochondriów oraz błony komórkowej, aktywacji wolnych rodników tlenowych i śmierci komórki. W sercu odkładanie amyloidu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium powoduje stopniowe pogarszanie funkcji rozkurczowej, a w znacznie zaawansowanych stadiach – także funkcji skurczowej. Amyloidoza serca prowadzi do pogrubienia jego ścian ze zwiększoną ich sztywnością i rozwojem fenotypowego obrazu kardiomiopatii restrykcyjnej. Kardiomiopatia restrykcyjna charakteryzuje się zaburzeniami napętniania komór serca przy zachowanej frakcji wyrzutowej. Zaburzenia te prowadzą do zastojów krwi w krążeniu płucnym lub systemowym i objawów niewydolności serca (HF) [Szczeklik 2016].

2.3 Klasyfikacja

Podstawą klasyfikacji amyloidozy jest rodzaj odkładanego białka [Puła 2018]. Podział białek włókienkowych ze względu na miejscowy i uogólniony charakter amyloidozy przedstawiono w rozdziale Aneks 1. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka.

W ATTR-CM, spowodowanym niestabilnością tetrameru TTR, który prowadzi do odkładania amyloidu w sercu, wyróżnia się dwa podtypy:

- Amyloidozę transtyretynową dziedziczną (ATTRm),
- Amyloidozę transtyretynową typu dzikiego (ATTRwt).

Postać ATTRm-CM jest spowodowana jedną ze 147 znanych, dziedziczonych autosomalnie dominująco mutacji w genie TTR. Powstawanie nieprawidłowej formy białka prowadzi do odkładania amyloidu w większych ilościach niż u chorych z ATTRwt-CM [Puła 2018]. Mutacje charakterystyczne dla ATTR-CM dotyczą między innymi genów: Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala i Ile68Leu, wśród których Val122Ile występuje najczęściej [Damy 2019]. Występowanie poszczególnych mutacji jest zmienne w zależności od płci, położenia geograficznego

i różnic etnicznych, co wiąże się ze zróżnicowanym obrazem klinicznym choroby oraz rokowaniem [AiHA 2020]. Choroba dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn i w zależności od mutacji może ujawniać się około 45 r.ż. (w przypadku mutacji w genie Thr60Ala > 45 r.ż., zaś Val122Ile – > 65 r.ż.) [Ruberg 2012].

W ATTRwt prekursorem amyloidu jest rodzime, niezmutowane białko TTR, które ma potencjał do przekształcania w nieprawidłowe białko amyloidu, które po upływie odpowiednio długiego czasu może powodować powstawanie złogów w sercu. Proces gromadzenia się jego formy monomerycznej trwa latami, dając objawy w późnym wieku [Puła 2018]. ATTRwt-CM występuje głównie u mężczyzn powyżej 60 r.ż., ze stwierdzoną niewydolnością serca i jest mniej powszechny u kobiet, niż ATTRm-CM [Ruberg 2012].

2.4 Rozpoznanie

Diagnostyka amyloidozy serca obejmuje:

- wywiad (w tym wywiad rodzinny),
- EKG,
- badania obrazowe (echokardiograficzne, MRI serca, scyntygrafia),
- badania histopatologiczne tkanek.

Elektrokardiografia

U pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy wraz z postępowaniem choroby dochodzi do charakterystycznych zaburzeń w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), takich jak zmiany odcinka ST-T (przypominające te w przebiegu niedokrwienia mięśnia sercowego) przy jednoczesnym braku istotnego zwężenia naczyń wieńcowych oraz obniżone napięcie w zespołach QRS. W związku z postępowaniem włóknienia ściany przedsionków i układu bodźcowo-przewodzącego, obserwuje się zaburzenia przewodnictwa, a także trzepotanie i migotanie przedsionków u ok. 7-25% pacjentów. Zmiany w EKG stanowią „czerwone flagi” diagnostyczne, jednak do pełnej identyfikacji amyloidozy serca konieczna jest dalsza diagnostyka.

Echokardiografia

Na wczesnym etapie choroby w badaniu echokardiograficznym widoczna jest postępująca dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca. Objawy wskazujące na amyloidozę serca to: zwiększona grubość mięśnia lewej komory, rozstrzeń przedsionków, przerost prawej komory, pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej, obecność płynu w worku osierdziowym, pogrubienie zastawek serca oraz występowanie skrzeplin wewnątrzsercowych. Wraz z postępowaniem choroby obniżeniu ulega frakcja wyrzutowa lewej komory, z możliwością przejścia w niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF).

Podstawową techniką w diagnostyce funkcji regionalnej miokardium jest ocena odkształcania podłużnego. Śledzenie markerów akustycznych pozwala na ocenę globalną oraz segmentalną odkształcania, a względne zachowanie odkształcania segmentów koniuszkowych lewej komory stanowi cechę rozpoznawczą amyloidozy serca i służy różnicowaniu amyloidozy serca z innymi przyczynami przerostu lewej komory.

Rezonans magnetyczny

W badaniu z kontrastem obserwuje się rozproszone, podwiersdziowe późne wzmocnienie gadolinu. Pomimo wysokiej czułości, badanie nie pozwala na różnicowanie rodzajów obecnego amyloidu.

Diagnostyka radioizotopowa

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) stanowi kluczową metodę identyfikacji pacjentów z ATTR (różnicowanie sercowej amyloidozy łańcuchów lekkich immunoglobuliny – AL i ATTR). W badaniu stosuje się radioizotop technetu 99m oraz znaczniki klasycznie stosowane w badaniu kośćca. Wychwyty znacznika w SPECT jest związany z przerostem mięśnia lewej komory obserwowanym w badaniu, jednak zmiany scyntygraficzne są możliwe do wykrycia na wcześniejszym etapie choroby, kiedy grubość mięśnia nie przekracza 12 mm. Pozytywny wynik obrazowania SPECT kości, przy jednoczesnym braku białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, pozwala na nieinwazyjną metodę wykrywania ATTR.

Badanie histopatologiczne

Badaniem potwierdzającym obecność amyloidu jest biopsja tkanki tłuszczowej brzucha lub rzadziej biopsja narządów (w przypadku występowania objawów ich zajęcia). Biopsja prawej komory, wykonywana w celu potwierdzenia odkładania się amyloidu w mięśniu sercowym zostaje obecnie wypierana przez algorytm diagnostyki nieinwazyjnej. W badaniu histopatologicznym pobrany materiał poddaje się barwieniu czerwienią Kongo, która wybarwia amyloid na czerwono.

Dalsze typowanie amyloidu jest możliwe w procesie analizy struktury depozytów amyloidowych w badaniu immunohistochemicznym, spektrometrii masowej lub immunomikroskopii elektronowej, co ma istotny wpływ na rozpoznanie typu amyloidozy oraz dobór odpowiedniej terapii. Jednak z uwagi na ograniczoną liczbę placówek patomorfologicznych wykonujących typowanie amyloidu, w polskiej praktyce klinicznej metoda ta jest stosowana wyłącznie w rzadkich przypadkach [Holcman 2019]. Biorąc pod uwagę trudności związane z różnicowania ATTRm i ATTRwt technikami klinicznymi lub histologicznymi, do ostatecznej diagnozy we wszystkich formach potwierdzonego ATTR-CM wskazane jest wykonanie sekwencjonowania genów TTR [Witteles 2019].

Scyntygrafia

Scyntygrafia serca jest podstawową metodą różnicowania kardiomiopatii ATTR i AL. Badanie polega na obrazowaniu emitowanego przez izotop technetu promieniowania gamma przy zastosowaniu gammakamery. Badanie wykazuje wysoką czułość i swoistość, nawet w przypadku wczesnego, bezobjawowego etapu choroby. W przypadku ATTR najczęściej wykorzystuje się znacznik 99mTc-DPD, który łatwo lokalizuje się w sercu pacjentów z amyloidozą. Utrudnieniem jest ograniczona dostępność ośrodków diagnostycznych zajmujących się tego typu badaniami [Amyloidoza.edu].

Wczesne wykrycie ATTR-CM jest coraz częściej możliwe ze względu na nieinwazyjne metody diagnostyczne. Jest to ważny postęp, ponieważ ciągłe odkładanie amyloidu i postępujący wiek pacjentów wpływają na gwałtowne pogorszenie rokowania [Witteles 2019].

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy ATTR występują głównie objawy niewydolności serca, tj. duszność wysiłkowa czy spoczynkowa, pogorszenie tolerancji wysiłku, cechy dekomensacji krążenia pod postacią obrzęków obwodowych czy zastoju w krążeniu płucnym [Rubiś 2018].

Obraz kliniczny amyloidozy jest związany z rodzajem zajętych narządów oraz stopniem ich uszkodzenia, które z kolei są warunkowane strukturą białka amyloidowego i czasem trwania choroby [Puła 2018].

Początkowe objawy amyloidozy ATTR są zwykle niecharakterystyczne i rozpoznanie jest stawiane w zaawansowanym stadium choroby. Dlatego wykrycie ATTR-CM wiąże się często z wieloma wizytami u specjalistów, podczas których stawiana jest błędna diagnoza. Wiąże się to zarówno z opóźnieniem skutecznego leczenia, jak i ryzykiem wprowadzenia niewłaściwej terapii [Witteles 2019].

Pomimo częstej manifestacji objawów niewydolności serca lub arytmii to współistniejące zaburzenia ogólnoustrojowe w obrębie obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego mogą wskazywać na ATTR-CM. Do objawów niekardiologicznych charakterystycznych szczególnie dla ATTRm należą: dwustronna polineuropatia czuciowo-ruchowa, dysautonomia pod postacią niedociśnienia ortostatycznego, biegunki, zaparcia i zaburzenia erekcji, a także jaskra i odkładanie się włókien amyloidowym w ciele szklistym oka.

Z kolei zespół cieśni nadgarstka, zwężenie odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz pęknięcie ścięgna bicepsa są powszechnymi objawami ogólnoustrojowymi w ATTRwt-CM. Obustronny zespół cieśni nadgarstka jest często jednym z najwcześniejszych niekardiologicznych objawów ATTR-CM, poprzedzającym kliniczną niewydolność serca nawet o kilka lat [Witteles 2019].

Średni czas przeżycia chorych od momentu rozpoznania choroby wynosi od 2 do 6 lat [Holcman 2019]. Zgodnie z literaturą czas przeżycia pacjentów z ATTR-CM jest uzależniony od wariantu choroby. W badaniu Lane 2019 mediana czasu przeżycia od momentu rozpoznania choroby u pacjentów z ATTRwt-CM wynosiła 57 miesięcy. U pacjentów z ATTRm-CM długość przeżycia była uzależniona od rodzaju mutacji. Mediana przeżycia u pacjentów z mutacją w genie Val122Ile wynosiła 31 miesięcy i była niższa niż w przypadku pozostałych mutacji, gdzie mediana przeżycia osiągnęła 69 miesięcy [Lane 2019].

Obecnie w Polsce brakuje wyników szeroko zakrojonych badań, dostępne są natomiast dane dotyczące rzeczywistej liczby zdiagnozowanych pacjentów z dziesięciu ośrodków zajmujących się obecnie diagnozą i leczeniem ATTR-CM. Warto mieć na uwadze, że liczba ta zwiększyła się znacząco, gdyż w roku 2021 takie ośrodki były jedynie dwa. Mała liczba ośrodków oraz specjalistów przekłada się również na trudności związane z diagnostyką, co przyczynia się do wydłużenia czasu wykrycia choroby. Większa liczba ośrodków sugeruje zwiększoną świadomość choroby i zwiększającą się liczbę ekspertów w dziedzinie, co powinno pozytywnie wpłynąć na możliwości diagnostyczne.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z polskich ośrodków od czasu pojawienia się pierwszych objawów do postawienia prawidłowej diagnozy mija najczęściej kilka lat, co stanowi ogromny problem w obliczu krótkiego czasu przeżycia wśród chorych z ATTR-CM.

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy ATTR jest chorobą rzadką. Obecnie szacuje się, że na świecie liczba chorych na kardiomiopatię ATTR-CM wynosi około 400 000 przypadków ATTRwt-CM oraz 40 000 przypadków ATTRm-CM. Zwraca się uwagę, że nieswoistość objawów i trudności diagnostyczne mogą powodować, że oszacowane wartości są zaniżone (por. rozdział 2.5) [Eidostx.com]. Niemniej czysto teoretyczna liczba chorych nie ma przełożenia w kontekście HTA, gdzie kluczową rolę odgrywa liczba pacjentów zdiagnozowanych oraz objętych leczeniem. Obecnie w Polsce brakuje wyników szeroko zakrojonych badań, [REDACTED]

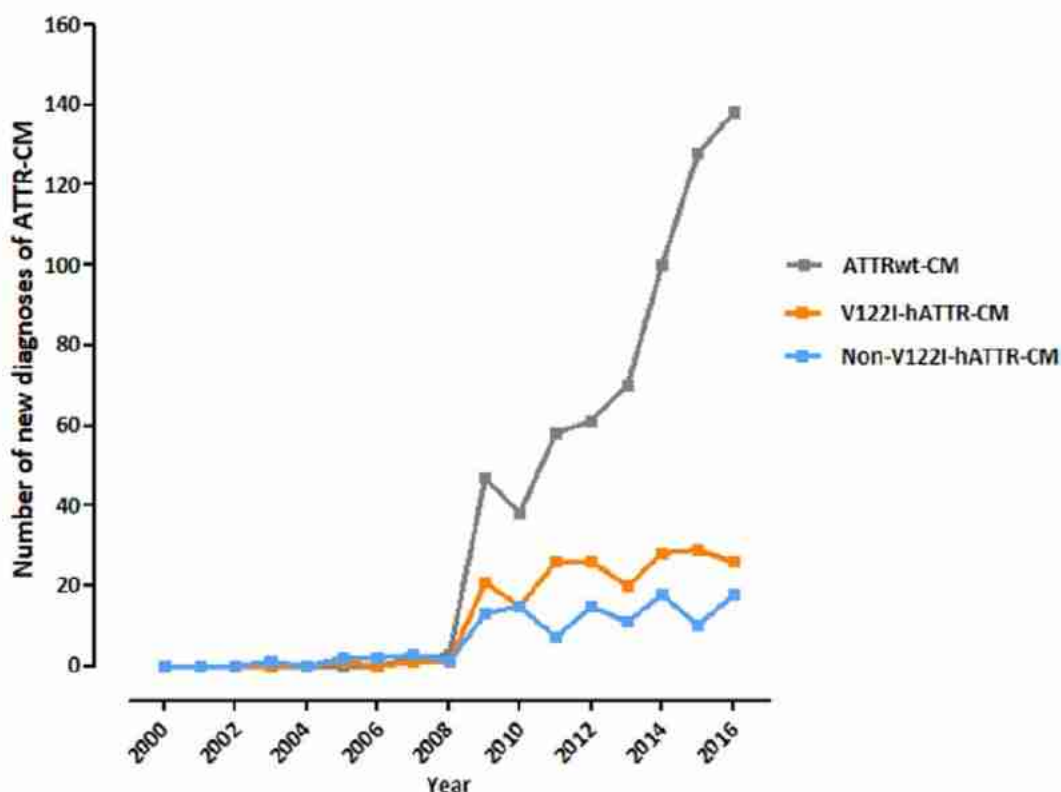
Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne dane epidemiologiczne, przytoczono najważniejsze liczby oraz skomentowano, na ile niniejsze szacunki można wykorzystać do określenia liczebności populacji docelowej w Polsce i bieżącego raportu HTA.

Wielka Brytania

W Wielkiej Brytanii najczęstsze warianty genetyczne związane z dziedziczną kardiomiopatią amyloidową ATTR to TTR Val122Ile, diagnozowany u około 4% Afroamerykanów oraz TTR T60A, obecny w wielu populacjach, z częstością do 1% w badaniu w północno-zachodniej Irlandii.

W badaniu Lane 2019 raportowano, iż w brytyjskim rejestrze *National Amyloidosis Center*, między 2000 a 2017 r., zarejestrowanych było 1 034 pacjentów, z czego 711 (69%) cierpiało na ATTRwt-CM, 205 (20%) było obciążonych mutacją w genie Val122Ile ATTR-CM, zaś 118 (11%) posiadało mutację w jednym z pozostałych genów odpowiedzialnymi za występowanie ATTR-CM. Wśród pacjentów, z mutacją w innym genie niż Val122Ile, większość (97 osób, tj. 83%) miała wariant Thr60Ala. Ponadto należy zaznaczyć, że grupę pacjentów z mutacją w genie Val122Ile w większości stanowiły osoby o pochodzeniu afroamerykańskim (194 osoby, tj. 95%). Należy zauważyć, iż populacja zdiagnozowanych pacjentów stale wzrasta, o czym świadczą zmiany w wykrywalności choroby w Wielkiej Brytanii po 2008 roku (por. Rys. 1) [Lane 2019]. W kolejnych latach znacznie wzrasta liczba zdiagnozowanych pacjentów, zwłaszcza z chorobą typu dzikiego. W Tab. 1 zaprezentowano porównanie populacji chorych na ATTR-CM w Wielkiej Brytanii na podstawie dostępnych publikacji.

Rys. 1. Liczba nowych diagnoz ATTR-CM w kolejnych latach w Wielkiej Brytanii.



Źródło: Lane 2019.

Tab. 1. Porównanie populacji chorych na ATTR-CM w Wielkiej Brytanii na podstawie publikacji Lane 2019.

ATTR-CM		Lane 2019
ATTRwt-CM		711
ATTRm-CM	Val122Ile	205
	inne mutacje	118
Ogółem		1 034

ATTR-CM – kardiomiopatia związana z amyloidozą transtyretynową; ATTRm-CM – amyloidoza transtyretynowa dziedziczna; ATTRwt-CM – amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego.

Dane brytyjskie dokładnie obrazują sytuację rozpowszechnienia ATTR-CM w Wielkiej Brytanii, jednak trudno przenieść je na populację Polski. Pierwsza znacząca różnica pomiędzy danymi brytyjskimi a informacjami na temat osób chorych na ATTR-CM w Polsce dotyczy rodzaju mutacji odpowiedzialnych za chorobę. W Wielkiej Brytanii większość pacjentów z dziedzicznym podtypem choroby posiadała mutację w genie Val122Ile, druga duża grupa osób miała wariant Thr60Ala [Lane 2019]. Z kolei u pacjentów zdiagnozowanych w naszym kraju znaczna większość posiada mutację w genie Phe53Leu [Gawor 2020]. Dodatkowo Wielka Brytania posiada bogate, wieloletnie doświadczenie w diagnostyce w kierunku ATTR. Kolejną istotną różnicą pomiędzy Wielką Brytanią a Polską jest odsetek osób pochodzenia

afroamerykańskiego w tych krajach, w Wielkiej Brytanii żyje więcej ludzi pochodzenia afroamerykańskiego niż w Polsce.

Włochy

W publikacji Canepa 2019 dokonano porównania danych z badania RCT ATTR-ACT z praktyką kliniczną we Włoszech. Do tej analizy włączono pacjentów z pięciu ośrodków zdiagnozowanych pomiędzy styczniem 2010 roku a sierpniem 2018 roku. Wśród 507 pacjentów zdecydowana większość cierpiała na ATTRwt (368 pacjentów, tj. 73%), natomiast 120 pacjentów (24%) posiadało mutację w genie odpowiedzialną za ATTR-CM [Canepa 2019].

Należy, jednak zaznaczyć, że Włochy są krajem o odmiennej strukturze demograficznej niż Polska, co może mieć istotny wpływ w analizowanym zagadnieniu, gdyż ATTR-CM jest chorobą zależną od wieku (tzn. wraz z wiekiem nasila się, tj. w starszym społeczeństwie będzie większa liczba osób zdiagnozowanych z ATTR-CM). Społeczeństwo włoskie jest jednym z najstarszych w Europie, dla którego mediana wieku wynosi powyżej 48 lat, podczas gdy mediana życia dla Polski to ok. 42 lata [CIA 2023].

Stany Zjednoczone

W rejestrze THAOS udostępniono również dane dotyczące zachorowań na ATTR-CM w USA (ang. *United States of America*). Najczęściej występującą postacią choroby w USA była ATTRwt oraz ATTRm powiązana z mutacją w genie Val122Ile. Zgodnie z danymi THAOS, do stycznia 2015 r. w USA zarejestrowano ogółem 390 chorych z ATTR, z czego 366 cierpiało na postać kardiologiczną. W tej grupie 185 pacjentów cierpiało na ATTRwt-CM, zaś 181 posiadało mutację w jednym z genów odpowiedzialnych za występowanie ATTRm-CM. U 91 pacjentów była to mutacja Val122Ile, co jest zapewne powiązane z faktem, że znaczna część pacjentów to osoby pochodzenia afroamerykańskiego (25%) [Maurer 2016].

Japonia

W celu oszacowania liczby zachorowań na ATTR-CM w Japonii posłużono się danymi z bazy szpitalnej MDV (ang. *Medical Data Vision*), dokumentującej przypadki ATTR w tym regionie. W badaniu Winburn 2019 w celu dokładnego zbadania zakresu częstości występowania choroby zastosowano szeroki i wąski zakres definicji choroby, gdzie szeroki zakres dotyczył rozszerzonej liczby kodów diagnostycznych, które mogą sugerować tylko ATTR-CM oraz kodów należących do wąskiego zakresu definicji. W badaniu przedstawiono osobno wyniki dla wszystkich pacjentów zarejestrowanych w bazie MDV i dla chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością serca.

W całym okresie badania, tj. od stycznia 2010 r. do września 2018 r., odnotowano odpowiednio w wąskim i szerokim zakresie:

- 3 255 i 3 992 przypadków ATTRwt oraz 67 i 106 przypadków ATTRm wśród wszystkich zarejestrowanych w bazie, oraz
- 1 468 i 1 798 przypadków ATTRwt oraz 50 i 61 przypadków ATTRm wśród pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca [Winburn 2019].

Ponieważ w badaniu Winburn 2019 dokonano analizy retrospektywnej danych szpitalnych na podstawie kodów rozpoznań szpitalnych, a nie diagnoz (biopsji lub scyntygrafii) oszacowana

populacja została z dużym prawdopodobieństwem istotnie przeszacowana. Ponadto, struktura demograficzna analizowanych pacjentów, jest znacznie odmienna od danych europejskich (kobiety stanowiły niespełna 40% oraz ponad 50% osób, odpowiednio wśród ATTRm oraz ATTRwt; średnia wieku pacjentów była poniżej 70. r.ż.). Dodatkowo należy mieć na uwadze fakt, że społeczeństwo Japonii posiada znacznie wyższą medianę wieku (47 lat) niż społeczeństwo Polski.

Inne rejony świata

W rejestrze THAOS (*Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*) skupiającym chorych z ATTR oraz osoby z mutacjami genu TTR bez rozpoznania ATTR do 1 sierpnia 2021 r. zarejestrowano 3779 pacjentów z amyloidozą ATTR wykazujących objawy i 1830 nosicieli genu bezobjawowych. Pacjenci pochodzili z Europy (3714 osób, w tym 1647 z Portugalii), Ameryki Północnej (1488 osób), Ameryki Południowej (441 osób) i Azji (251 osób). Wśród pacjentów wykazujących objawy 76,6% było rasy kaukaskiej, a 71,4% stanowili mężczyźni. Najczęstszym genotypem był Val30Met (49,6%), następnie ATTRwt (23,5%) i Val122Ile (6%). W Europie najczęstszym genotypem było Val30Met, choć w poszczególnych krajach, takich jak Bułgaria, Dania, Włochy, Holandia, Rumunia czy Turcja częste były inne mutacje, w tym te klasyfikowane jako kardiologiczne (Val122Ile, Leu111Met i Ile68leu) [Dispenzieri 2022]

Pacjentów wykazujących objawy podzielono także ze względu na typ symptomów. Bardzo zbliżona była częstość występowania fenotypów przeważająco kardiologicznych i neurologicznych (odpowiednio 40,7% i 40,1%). 16,6% pacjentów przejawiało fenotyp mieszany, a 2,5% brak fenotypu. Pacjentów klasyfikowano jako przejawiających fenotyp przeważająco neurologiczny jeśli przejawiali objawy neurologiczne lub trawienne o dowolnym nasileniu, bez niewydolności serca, duszności lub nieprawidłowego elektrokardiogramu z powodu zaburzeń rytmu serca.

Wśród pacjentów o fenotypie przeważająco kardiologicznym lub mieszanym wyróżniono grupy: o genotypie ATTRwt, z mutacjami kardiologicznymi i z innymi mutacjami. Były to grupy o liczebnościach odpowiednio 1142, 307 i 718 pacjentów. Wśród nich niewydolności serca doświadczyło odpowiednio 88,6%, 92,2% i 62,5%. Wśród pacjentów o genotypie ATTRwt podział według grup NYHA był następujący: 10,5% w grupie I, 59,8% w grupie II, 27,2% w grupie III i 2,5% w grupie IV. Wśród pacjentów przejawiających mutacje kardiologiczne do grupy I NYHA zakwalifikowano 9,5% pacjentów, do grupy II 49,3%, do grupy III 35,9%, a do grupy IV 5,3% pacjentów. Wśród pacjentów przejawiających inne mutacje było to odpowiednio 17,4%, 49,1%, 29,7% i 3,8% dla grup NYHA I, II, III i IV. Niezależnie zatem od genotypu największy odsetek pacjentów o objawach kardiologicznych należał do grupy II NYHA, a następnie kolejno do grup III, I i IV [Dispenzieri 2022].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Dispenzieri 2022, istnieje znaczne zróżnicowanie pomiędzy krajami odnośnie rodzaju występującego genotypu. W związku z tym należy analizować dane przedstawione dla rejestru THAOS z ostrożnością.

Wnioskowanie o rozpowszechnieniu ATTR-CM w Polsce na podstawie rejestru THAOS jest utrudnione, ponieważ znacząca ilość pacjentów w rejestrze pochodzi z krajów, w których występują endemiczne ogniska zachorowalności na amyloidozę transtyretynową, takich jak Portugalia, Szwecja czy Japonia. Przejawiają oni fenotyp przeważająco neurologiczny. Ponadto rejestr obejmuje kraje o odmiennej specyfice genetycznej niż populacja Polski.

Znaczna większość pacjentów zdiagnozowanych do tej pory w Polsce posiada mutację w genie Phe53Leu [Gawor 2020], natomiast w publikacji Dispenziera 2022 nie podano danych na temat rozpowszechnienia tej mutacji w uwzględnionej populacji.

Podsumowanie

We wszystkich przytoczonych regionach częstość występowania ATTRwt jest stosunkowo wysoka w porównaniu z rozpowszechnieniem ATTRm (wyniki z rejestru THAOS należy interpretować ostrożnie, gdyż można błędnie wywnioskować, że ATTRm występuje częściej – co dla kardiomiopatii nie jest prawdą). Dodatkowo, zdecydowanie większa liczba przypadków zachorowań dotyczy mężczyzn. W badaniach autopsyjnych u około 25% pacjentów w wieku ≥ 80 r.ż. wykryto w sercach fibryle TTR typu dzikiego, niezależnie od obecności objawów choroby. Sercową postać ATTR stwierdzono m.in. u 13% niewyselekcjonowanych pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową, u 16% pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej poddawanych zabiegowi przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) oraz u 5% pacjentów z kardiomiopatią przerostową [Maurer 2019].

Analizując przytoczone dane należy mieć na uwadze, że zachodzi znaczne zróżnicowanie pomiędzy krajami w zakresie istotnych cech demograficznych, takich jak pochodzenie, wiek czy zróżnicowania genetycznego. W związku z tym pojawia się obawa w odnośniu odnalezionych zagranicznych danych epidemiologicznych na populację Polski.

Zgodnie z danymi *Central Intelligence Agency* na temat średniego wieku społeczeństwa, w poszczególnych analizowanych krajach, polskie społeczeństwo jest jednym z najmłodszych (mediana wieku 42,4 lat), natomiast do społeczeństw o najwyższej medianie wieku należy populacja Japonii i Włoch (mediana wieku odpowiednio 49,5 i 48,1) (por. Tab. 2) [CIA 2023].

Tab. 2. Mediana wieku w poszczególnych krajach.

Kraj	Mediana wieku
Polska	42,40
Wielka Brytania	40,60
Niemcy	46,70
Dania	42,20
Hiszpania	46,30
Francja	42,40
Włochy	48,10
Portugalia	46,00
Szwecja	41,00
Japonia	49,50

Na stronie internetowej Brilliant Maps dostępna jest mapa prezentująca rozkład genetyczny europejskich krajów na podstawie haplogrup (tj. grup podobnych ze względu na wspólne pochodzenie haplotypów, czyli serii alleli genów położonych w specyficznym miejscu na chromosomie). Analiza haplogrupy populacji Polski w porównaniu do innych krajów, dla których odnaleziono dane epidemiologiczne na temat ATTR, pokazuje, że wnioskowanie o rozpowszechnieniu choroby uwarunkowanej genetycznie na podstawie krajów takich jak Wielka

Brytania, Włochy czy Portugalia niesie ze sobą zagrożenia, gdyż są to kraje o odmiennym typie haplogrup niż Polska [Brilliant Maps]. Zróżnicowanie genetyczne pomiędzy poszczególnymi krajami widoczne jest już przy analizie danych z rejestru THAOS, którego wyniki na 2016 r. dla dziewięciu krajów Europy Zachodniej przedstawiono w publikacji Damy 2019.

Analiza zagranicznych danych epidemiologicznych wskazuje również na znaczenie większe rozpowszechnienia ATTRm-CM (zwłaszcza choroby powiązanej z mutacją w genie Val122Ile) wśród populacji afroamerykańskiej. Nie odnaleziono danych pozwalających określić odsetek populacji pochodzenia afroamerykańskiego w poszczególnych krajach, niemniej nie ulega wątpliwości, że znacznie większa część społeczeństwa USA czy Portugalii jest pochodzenia afroamerykańskiego niż ma to miejsce w populacji w naszym kraju. Dodatkowo, dane te ukazują, że ten sam gen może powodować chorobę o wczesnym lub późnym początku (ang. *early or late onset*) (por. Tab. 3).

Tab. 3. Fenotyp i genotyp pacjentów z rejestru THAOS według kraju pochodzenia na podstawie publikacji Damy 2019.

	Niemcy (N=125)	Dania (N=23)	Hiszpania (N=76)	Francja (N=94)	Włochy (N=161)	Portugalia (N=786)	Szwecja (N=142)	Ogółem (N=1411)
Fenotyp, n (%)								
kardiologiczny	64 (51,2)	18 (78,3)	13 (17,1)	13 (13,8)	58 (36,0)	25 (3,2)	19 (13,4)	210 (14,9)
kardiologiczny + neurologiczny	22 (17,6)	2 (8,7)	20 (26,3)	39 (41,5)	45 (28,0)	135 (17,2)	32 (22,5)	298 (21,1)
neurologiczny	39 (31,2)	3 (13,0)	43 (56,6)	42 (44,7)	58 (36,0)	626 (79,6)	91 (64,1)	903 (64,0)
Genotyp, n (%)								
Val30Met	24	0	56	42	7	779	128	1038
typ dziki	52	11	3	3	55	0	1	125
Ile68Leu	1	0	0	1	26	0	0	28
Glu89Gln	0	0	1	0	24	0	0	25
Phe64Leu	0	0	0	0	19	0	0	19
Val122Ile	0	0	3	12	2	0	1	18
Ser77Tyr	0	0	2	15	0	0	0	17
Gly47Ala	11	0	0	0	4	0	0	15
Val20Ile	12	0	0	0	0	0	0	12
Ile107Val	6	0	0	5	0	0	0	11
Leu111Met	0	11	0	0	0	0	0	11
Kategoria genotypu, n (%)								
typ dziki	52 (41,6)	11 (47,8)	3 (3,9)	3 (3,2)	55 (34,2)	0	1 (0,7)	125 (8,9)
mutacje kardiologiczne*	1 (0,80)	11 (47,8)	3 (3,9)	13 (13,8)	28 (17,4)	0	2 (1,4)	58 (4,1)
Val30Met <i>early-onset</i>	13 (10,4)	0	31 (40,8)	27 (28,7)	3 (1,9)	646 (82,2)	39 (27,5)	761 (53,9)
Val30Met <i>late-onset</i>	11 (8,8)	0	25 (32,9)	15 (16,0)	4 (2,5)	133 (16,9)	89 (62,7)	277 (19,6)

* mutacje w genach: Val122Ile, Leu111Met, Thr60Ala i Ile68Leu.

Tym samym, z uwagi na znaczny stopień niepewności przy przenoszeniu danych z innych krajów na realia Polski i pragmatyczne ukierunkowanie raportów HTA (istotne jest, ilu pacjentów będzie faktycznie leczonych), najważniejszą metodą szacowania populacji jest odniesienie się do historycznych danych o liczbie zdiagnozowanych w Polsce.

2.7 Monitorowanie członków rodzin pacjentów z ATTRm

ATTRm jest chorobą przekazywaną autosomalnie dominująco, dlatego członkowie rodziny pacjentów z ATTRm-CM są wysoce narażeni na odziedziczenie mutacji w genie TTR. W publikacji Ueda 2019 zaprezentowano przebieg procesu związanego z zarządzaniem pacjentami narażonymi na ryzyko odziedziczenia mutacji genu [Ueda 2019].

Prognostyczne testy genetyczne pozwalają wykryć nosicielstwo mutacji oraz ryzyko rozwoju amyloidozy u członków rodzin chorych na ATTRm. Zgodnie z Ueda 2019 testom prognostycznym powinni zostać poddani jedynie dorośli członkowie rodziny, wyrażający zgodę na przeprowadzenie badań, po uprzednim pouczeniu na temat sposobu dziedziczenia i cech klinicznych amyloidozy ATTRm oraz świadomości zasad przeprowadzania badań genetycznych, a także potencjalnego postępowania w przypadku pozytywnego wyniku testu [Ueda 2019].

Ze względu na ograniczone dane epidemiologiczne trudno mówić o diagnostyce prognostycznej w rodzinach chorych. W polskiej literaturze brakuje wzmianek dotyczących wykonywania odpowiednich badań u krewnych pacjentów z ATTR-CM. Wynika to przede wszystkim z małej liczby specjalistów oraz ośrodków zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem ATTR-CM. Należy zauważyć iż pojawienie się ukierunkowanej metody leczenia wpłynie zarówno na rozszerzenie diagnostyki wśród chorych z objawami, ale również zwiększy nacisk na prowadzenie badań wśród krewnych. Obecnie diagnostyka rodzin chorych rutynowo prowadzona jest w ośrodkach znajdujących się w Warszawie i Krakowie, natomiast w pozostałych ośrodkach leczeni są głównie pacjenci z wariantem ATTRwt. Diagnozowanie choroby na etapie bezobjawowym stanowi ogromną szansę na wprowadzenie odpowiedniego leczenia we wczesnej fazie ATTR-CM, a tym samym spowolnienie progresji wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów.

Bezobjawowych nosicieli mutacji w genie TTR należy objąć kontrolą w poradni genetycznej w zakresie zarówno postępowania w odniesieniu do najnowszych dostępnych metod leczenia, jak i rozwiązywania problemów psychologicznych związanych z akceptacją choroby. Obciążonym mutacją członkom rodziny należy zapewnić udział w okresowych badaniach mających na celu wykrycie rozwijającej się amyloidozy zanim nosiciel osiągnie wiek, w którym choroba manifestowała się wcześniej w tej rodzinie. Okresowe badania kontrolne powinny obejmować wywiad lekarski, badanie fizykalne, biopsję, badania krwi i moczu, kontrolę okulistyczną i badanie serca. Minimalny zakres badań w trybie jednodniowej wizyty ambulatoryjnej powinien być wykonywany raz w roku, zaś szczegółową ocenę należy przeprowadzać co 3-5 lat [Ueda 2019]. Pełen zakres badań wraz z zalecaną częstotliwością wykonywania zaprezentowano w Tab. 4.

Tab. 4. Zakres badań zalecany w ocenie bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR.

Badanie		Częstotliwość	
		Raz w roku	Co 3-5 lat
Wywiad lekarski (odczucia, ruch, funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego (niedociśnienie ortostatyczne, objawy ze strony przewodu pokarmowego i bolesne oddawanie moczu), utrata masy ciała, niewydolność serca, arytmia i objawy oczne)		+	+
Badanie fizykalne (neurologiczne, autonomiczne, kardiologiczne, objawy żołądkowo-jelitowe i oczne)		+	+
Biopsja (aspiracja tłuszczu ze ściany brzucha lub żołądka) z barwieniem Kongo		+	+
Badanie krwi	BNP (lub NT-proBNP), TnT, transtyretyna, albumina, kreatynina	+	+
	TSH, wolny T3 i wolny T4		+
Czynność nerek (eGFR i mikroalbumina moczowa)		+	+
Ciśnienie krwi		+	+
EKG (interwał R-R)		+	+
EKG metodą Holtera			+
Echokardiogram		+	+
Scyntygrafia mięśnia sercowego ^{99m} Tc-PYP			+
Badanie okulistyczne		+	+
Wymiana informacji na temat dostępnych metod leczenia i badań klinicznych		+	+
Poradnictwo genetyczne		+	

^{99m}Tc-PYP – pirofosforan technetu-99m; EKG – elektrokardiografia, eGFR; – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; T3 – trijodotyronina, T4 – tyroksyna, TnT – troponina T, TSH; – hormon tyreotropowy, TTR – transtyretyna.

Źródło: na podstawie Ueda 2019.

W badaniach okresowych szczególny nacisk kładzie się na wykrywanie wczesnych oznak i nieswoistych objawów choroby. Jednym z podstawowych badań okresowych jest biopsja, która pozwala zidentyfikować złogi amyloidu jako bardzo wczesną oznakę początku choroby u nosicieli. Szczególnie zaleca się wykonywanie biopsji tkanki tłuszczowej brzucha, jako zabiegu nieinwazyjnego i wykazującego wysoką czułość wyników [Ueda 2019].

W świetle wprowadzenia bezpiecznych terapii modyfikujących chorobę, takich jak tafamidis, strategia monitorowania bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR powinna zmierzać w kierunku jak najwcześniejszego wykrycia choroby i wczesnej interwencji. Dlatego tak ważne jest okresowe monitorowanie i niezbędne poradnictwo genetyczne, wprowadzane w stadium bezobjawowym u nosicieli [Ueda 2019]. W Polsce członkowie rodzin chorych podlegają badaniom genetycznym mającym wykryć mutacje w sekwencji genu, na które kierowani są przez ośrodki kardiologiczne. Są oni objęci dodatkowo regularnymi badaniami kontrolnymi.

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

ATTR-CM jest nieodwracalną, postępującą i śmiertelną chorobą, dlatego ważne jest, aby udostępnić pacjentom skuteczną metodę leczenia, która przedłuży życie [Ando 2013]. Postępowanie medyczne w kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtretynowej pozostaje znaczącą niezaspokojoną potrzebą, a podstawową terapią ATTR-CM pozostaje leczenie objawowe niewydolności serca, które nie leczy choroby podstawowej i w pewnych przypadkach może być sprzeczne z zaleceniami dotyczącymi ATTR-CM (niektóre leki stosowane w niewydolności serca są względnie przeciwwskazane u pacjentów z ATTR-CM) [Witteles 2019].

Podstawowa terapia ATTR-CM obejmuje zatem ograniczenie sodu czy stosowanie antagonistów aldosteronu w połączeniu z diuretykami pętlowymi, takimi jak furosemid, torasemid oraz spironolakton [Witteles 2019]. Z uwagi na ryzyko hipotonii leki z grup beta-adrenolityków czy antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) powinny być podawane bardzo ostrożnie. Glikozydy naparstnicy oraz blokery kanału wapniowego są przeciwwskazane [Holcman 2019].

Brakuje dowodów na skuteczność prewencyjnego wszczepiania kardiowertera-defibrylatora. Z kolei zgodnie z opinią International Society for Heart and Lung Transplantation w określonych przypadkach (np. młodzi pacjenci z ATTRm) należy rozważyć jednoczesne przeszczepienie serca i wątroby, w celu uniknięcia progresji choroby ogólnoustrojowej. U starszych pacjentów z ATTRwt lub ATTRm z mutacją w genie Val122Ile z objawami niewydolności serca należy rozważyć izolowane przeszczepienie serca. Przeszczep usuwa pierwotne źródło białka TTR (wątroba) lub dotknięty narząd (serce). Ograniczenie tej metody stanowią jednak liczne restrykcje dotyczące transplantacji narządów, w tym ograniczona liczba dawców, brak kwalifikacji do przeszczepu z powodu zaawansowanego wieku i obciążenia chorobami współistniejącymi u większości pacjentów z ATTR-CM [Holcman 2019]. Ponadto przeszczepianie narządów u osób kwalifikujących się, wiąże się z ryzykiem zgonu i potrzebą dożywotniej terapii immunosupresyjnej [Maurer 2017].

W Polsce w 2021 roku dokonano 200 przeszczepów serca, najwięcej od początku programu przeszczepiania serca w naszym kraju i 297 przeszczepów wątroby. Łączna liczba chorych oczekujących na przeszczep serca wynosiła 781 osób, co oznacza, że pokryto zaledwie 25,6% potrzeb (nie liczono chorych, którzy otrzymali przeszczepy serca z innym narządem). Średni czas oczekiwania pacjenta na przeszczep serca wynosił 405 dni w trybie planowym oraz 298 dni w trybie pilnym. W przypadku transplantacji wątroby łączna liczba oczekujących na przeszczep wynosiła 514 osób, co oznacza, że przeszczep otrzymało 71,6% oczekujących (nie liczono chorych, którzy otrzymali przeszczep wątroby z innym narządem). Czas oczekiwania na przeszczep narządu był krótszy i wynosił w trybie planowym i pilnym, odpowiednio 134 i 29 dni [PBI 2022].

W 2019 r. zgłoszono 4 osoby do jednoczesnego przeszczepienia serca z wątrobą [PBI 2020].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W związku faktem, iż postępowanie medyczne w kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej pozostaje znaczącą niezaspokojoną potrzebą, a podstawę terapii pacjentów z ATTR-CM stanowi leczenie objawowe niewydolności serca uznano za zasadne zaprezentowanie rekomendowanego postępowania także w przypadku tej właśnie jednostki chorobowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono 07.04.2023 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *European Society of Cardiology (ESC)* [ESC 2014],
- *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* [ACC/AHA/HFSA 2022],
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [NICE 2020],
- *The American Heart Association (AHA)* [AHA 2020],
- *Japan Circulation Society (JCS)* [JCS 2020].

W rozdziale 6 zaprezentowano najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

2.10 Koszty społeczne

Niezależnie od wariantu genetycznego ATTR-CM jest powiązany ze znacznym pogorszeniem jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQOL). Związane jest to z zaburzeniami zdolności fizycznych, społecznych i funkcjonalnych, a obciążenie dotyczy zarówno pacjentów, jak i ich opiekunów i rodzin. Objawy amyloidozy ATTR negatywnie wpływają na niezależność pacjentów, a ich progresywny charakter wiąże się trudnościami w życiu codziennym oraz rosnącą potrzebą pomocy ze strony opiekunów. Znaczna część chorych nie jest w stanie wykonywać typowych prac domowych. Wielu z nich wykazuje niezdolność lub spadek wydajności pracy, co jest związane z obciążeniem finansowym tej grupy. Opiekunowie oraz rodzina pacjentów z ATTR-CM doświadczają depresji, poczucia lęku i zmęczenia. Badanie z wykorzystaniem kwestionariusza ZBI (ang. *Zarit Burden Interview*) przeprowadzone wśród opiekunów chorych z ATTR w celu oceny ich roli oraz jej wpływu na życie osobiste wykazało, że opiekunowie odczuwają znaczne obciążenie, podobne do zgłaszanego przez opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera. W ich przypadku również występuje pogorszenie wydajności pracy i codziennych czynności, ponieważ sprawowanie opieki nad chorym wymaga od nich średnio 45,9 godzin tygodniowo [Stewart 2018].

Publikacja Magliano 2021 opisuje obciążenie psychospołeczne i zawodowe oraz wsparcie społeczne u pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową i ich krewnych we Włoszech. Oceniono 141 pacjentów i 69 krewnych. Najczęściej zgłaszanymi ograniczeniami, zarówno przez pacjentów jak i przez krewnych, były ograniczenie aktywności w czasie wolnym, poczucie straty i obawy o przyszłość. Zarówno u pacjentów, jak i u ich krewnych obciążenie wzrastało wraz z czasem trwania objawów i poziomem pomocy w codziennych czynnościach, jakiej potrzebował pacjent. W 69 dobranych parach pacjent-krewny, obciążenie praktyczne było istotnie większe wśród pacjentów niż wśród ich krewnych, podczas gdy obciążenie psy-

chologiczne było zbliżone w obu grupach. Co warto zauważyć, w porównaniu do swoich krewnych, pacjenci zgłaszali wyższy poziom wsparcia ze strony zawodowej i społecznej sieci wsparcia.

Wyniki te pokazują, że ATTR jest chorobą wpływającą na jakość życia zarówno pacjentów, jak i ich rodzin. Należy zagwarantować interwencje wspierające pacjentom, aby ułatwić im adaptację do choroby, oraz ich rodzinom, aby jak najlepiej radziły sobie z trudnościami, jakie może nieść ze sobą ta choroba.

W publikacji Inês 2020 oceniono koszty pośrednie i bezpośrednie związane z ATTR z polineuropatią, czyli schorzeniem bliskim ATTR-CM, przez co uzyskane dane mogą pomóc zobrazować obciążenia społeczne związane z ATTR-CM. Uwzględniono m.in. koszty społeczne, a dane dotyczyły populacji portugalskiej. Obciążenie chorobą wyrażono w kategoriach lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALYs), zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia. Wyniki wskazały, że w 2016 r. 21% (czyli 9 911,92 euro) poniesionych kosztów stanowiły koszty pośrednie. Łącznie utracono 2056 DALYs, 26% z powodu niepełnosprawności i 74% z powodu śmierci. Autorzy wnioskowali, że interwencje publiczne mające na celu zapobieganie i zmniejszenie obciążenia chorobą powinny być traktowane priorytetowo, ponieważ pacjenci doświadczają nadmiernej zachorowalności, śmiertelności, a całkowite koszty prawdopodobnie wzrosną w przyszłości.

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci cierpiący na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM). Z powodu znacznego zróżnicowania pomiędzy krajami w zakresie istotnych cech demograficznych, takich jak pochodzenie, wiek czy zróżnicowanie genetyczne postanowiono nie szacować populacji na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych (por. rozdział 2.6).

Analiza zagranicznych danych epidemiologicznych wskazuje na znaczenie większe rozpoznania ATTRm-CM (zwłaszcza choroby powiązanej z mutacją w genie Val122Ile) wśród populacji afroamerykańskiej. Przy analizie danych z rejestru THAOS, którego wyniki przedstawiono w publikacjach Dispenziera 2022 i Damy 2019, widoczne jest znaczne zróżnicowanie genetyczne przejawiające się różnymi typami mutacji, pomiędzy poszczególnymi krajami. Wskazuje to na trudności w przenoszeniu informacji epidemiologicznych pomiędzy krajami. Dodatkowo błąd powstający w wyniku takiego przenoszenia nie ma charakteru czysto stochastycznego, tj. nie wynika z losowości próby oraz nie jest możliwe oszacowanie wielkości tego błędu (bez znajomości struktury genetycznej populacji). Ponadto informacje dotyczące epidemiologii z innych krajów często są obarczone niepewnością i błędami związanymi ze szczególną metodyką (np. w Japonii dokonano analizy retrospektywnej danych szpitalnych na podstawie kodów rozpoznań szpitalnych, a nie diagnoz). W związku z powyższym dane zagraniczne w niezwykle ograniczonym stopniu mogą służyć do szacowania liczebności populacji w Polsce.

Do tej pory leczenie polskich pacjentów chorych na ATTR-CM odbywało się poprzez program finansowany przez wnioskodawcę - PfizerCares. [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]

W opinii autorów niniejszego opracowania wykorzystanie danych specyficznych dla Polski umożliwi lepsze odwzorowanie faktycznej spodziewanej liczby zdiagnozowanych pacjentów niż przenoszenie danych z innych krajów. [REDACTED] Szczegółowy opis procesu określania liczebności populacji docelowej zaprezentowano w analizie wpływu na budżet [BIA Wyndaqel 2023].

3.2 Interwencja

Analizowaną interwencją jest tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM). Jego charakterystykę zaprezentowano osobno (por. rozdz.3.2.1.2).

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu tafamidisu do obrotu przyznanego w wyjątkowych okolicznościach została wydana w dniu 16.11.2011 r.

Tafamidis w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 3.05.2019 r.

3.2.1 Tafamidis

3.2.1.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 6 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tafamidisu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Vyndaqel]. W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vyndaqel 61 mg kapsułki miękkie, opakowanie 30 x 1 kapsulek miękkich, kod EAN 05415062359426
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na układ nerwowy, kod ATC N07XX08
Substancja czynna	tafamidis
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dziedzicznej lub typu dzikiego amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Vyndaqel zalecana dawka to jedna kapsułka tafamidisu o mocy 61 mg podawana doustnie raz na dobę.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tafamidis jest selektywnym stabilizatorem TTR. Tafamidis wiąże się z TTR w miejscach wiązania tyroksyny, stabilizując jej tetramer i spowalniając dysocjację do monomerów, będącą etapem limitującym szybkość procesu amyloidogenezy.

* Produkt Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg.

ATC – Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; TTR – transtyretyna.

Opracowano na podstawie ChPL Vyndaqel.

3.2.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 7 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 3 maja 2019 r. Europejska Agencja Leków: 16 listopada 2011 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych; • W leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) u dorosłych
Status leku sierocego	TAK*
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Tafamidis nie powoduje poważnych problemów związanych z bezpieczeństwem, a ryzyko stosowania uznano za możliwe do opanowania. Uznano, że korzyści płynące ze stosowania produktu Vyndaqel przewyższają ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Vyndaqel został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Amyloidza transtyretynowa jest chorobą rzadką, dlatego nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji o bezpieczeństwie leku. Każdego roku Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszelkich nowych informacji.</p> <p>„W ramach planowanego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmującego rejestr THAOS, podmiot odpowiedzialny będzie oceniać wpływ produktu Vyndaqel na progresję choroby i bezpieczeństwo w długim okresie czasu u pacjentów bez mutacji V30M, co wyszczególniono w protokole uzgodnionym z CHMP oraz podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał uaktualnione raporty ze zgromadzonymi danymi w ramach corocznych ocen” [ChPL Vyndaqel]</p>

*Vyndaqel został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach) w dniu 28 sierpnia 2006 r.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

Opracowano na podstawie EMA 2021, FDA 2021, ChPL Vyndaqel.

3.2.1.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: żelatyna, gliceryna, tlenek żelaza czerwony, sorbitan, sorbitol, mannitol, woda oczyszczona, makrogol 400, polisorbata 20, powidon, butylowany hydroksytoluen, alkohol etylowy, alkohol izopropylowy, poliwinylowy octan ftalanu, glikol propylenowy, dwutlenek tytanu, wodorotlenek amonowy [ChPL Vyndaqel].

3.2.1.1.3 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest niewielkie. Podczas badań klinicznych dwóch pacjentów, u których rozpoznano ATTR-CM przypadkowo połąkło pojedynczą dawkę 160 mg megluminianu tafamidisu i nie zaobserwowano u nich żadnych powiązanych działań niepożądanych. Największa dawka megluminianu tafamidisu podawana zdrowym ochotnikom w badaniu klinicznym wynosiła 480 mg w pojedynczej dawce. Przy tej dawce zgłoszono jedno działanie niepożądane związane z leczeniem - jęczmień o przebiegu łagodnym.

W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od potrzeb pacjenta [ChPL Vyndaqel].

3.2.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.2.1.1.5 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tafamidisu w dawce 61 mg, ponieważ ta postać produktu leczniczego nie została oceniona w randomizowanym badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo [ChPL Vyndaqel].

3.2.1.1.6 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego wiedzę i doświadczenie w leczeniu pacjentów z amyloidozą lub kardiomiopatią. W przypadku podejrzenia u pacjentów ze szczególnym wywiadem lub objawami niewydolności serca albo kardiomiopatii przed rozpoczęciem leczenia tafamidisem lekarz posiadający wiedzę i doświadczenie w leczeniu amyloidozy lub kardiomiopatii musi rozpoznać czynnik etiologiczny, aby potwierdzić ATTR-CM i wykluczyć amyloidozę AL. Prawidłową ocenę umożliwią mu odpowiednie badania, na przykład: scyntygrafia, badania krwi/moczu lub badanie histopatologiczne materiału pobranego od pacjenta metodą biopsji, oraz genotypowanie transtyretyny (TTR) w celu scharakteryzowania jako dziedziczna lub typ dziki [ChPL Vyndaqel].

3.2.1.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie tafamidis w leczeniu chorych z kardiomiopatią w ATTR-CM nie jest refundowany w Polsce. Tafamidis nie jest aktualnie dostępny w innych wskazaniach rejestracyjnych w Polsce.



3.2.1.2.1 Warunki refundacji dla tafamidisu

Niniejszy wniosek zakłada refundację tafamidisu w ramach nowo utworzonego programu lekowego, pt. „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85)”.

Projekt programu przedstawiono poniżej (por. rozdział 7).

Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena	Vyndaqel®, 61mg, op. 30 tabl.,
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowo utworzona grupa limitowa

CHB – cena hurtowa brutto; PLN – polski złoty

Tab. 9. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) u dorosłych
--	---

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>1.4. [REDACTED]</p>
---	--

3.2.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla tafamidisu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania tafamidisu ze środków publicznych w leczeniu ATTR-CM w ramach programu lekowego. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, tafamidis kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) [Ustawa refundacyjna 2011].

Analizowana technologia ma być dostępna w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Vyndaqel jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania. W Analizie klinicznej [AKL Vyndaqel 2023] wykazano, że stosowanie produktu Vyndaqel daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu z placebo, czyli spełnione zostały kryteria wymienione w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

W randomizowanym badaniu klinicznym [ATTR-ACT] udowodniono 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]; zatem nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda ustalania urzędowej ceny zbytu. Obecnie lek objęty wnioskiem nie jest finansowany w ramach żadnego programu lekowego. Niniejszy wniosek zakłada refun-

dację tafamidisu w ramach nowo utworzonego programu lekowego. W ramach programu objętego niniejszą analizą wnioskodawca wnioskuje o ustalenie [REDACTED]

Tab. 10. Wnioskowane ceny leku Vyndaqel® [REDACTED].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.2.1.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Finansowanie ze środków publicznych ocenianej interwencji w danym wskazaniu było poprzednio oceniane przez AOTMiT. Dostępny jest ponadto jeden wniosek wraz z rekomendacją Prezesa AOTM i stanowiskami Rady Przejrzystości dotyczący stosowania Vyndaqel® (tafamidisem) w leczeniu rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP). Poprzednio wydane stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania analizowanego produktu leczniczego przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Vyndaqel®.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 108/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) we wskazaniu: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)”	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsułek, kod EAN: 5909990919833, w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Jednocześnie, z uwagi na dużą niepewność populacji leczonych chorych, Rada uważa za zasadne wprowadzenie RSS, polegającego na ograniczeniu kwoty przeznaczonej na leczenie tych pacjentów (capping). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel® (tafamidis) we wskazaniu: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego:	„Rejestracja produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) oparta była na wynikach wielośrodkowego międzynarodowego badania z randomizacją (Fx-005), w którym oceniano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tafamidisu w porównaniu z placebo u chorych z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP). Do badania	Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. Analiza kliniczna została oparta na 1 badaniu randomizowanym (Fx-005) oraz 4 badaniach jednoramiennych, z których 2 stanowią przedłużoną fazę badania randomizowanego. Ponadto do oceny skuteczności praktycznej uwzględniono badania retrospektywne, w których uwzględniono dość liczne grupy pacjentów, biorąc pod uwagę rzadki charakter choroby. Wyniki badań uwzględnionych w ramach analizy w większości przypadków wskazują na skuteczność terapii tafamidisem, w zakresie jakości życia, odpowiedzi

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>„Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)”</p>	<p>włączano chorych w I stadium choroby (tj. chodzących samodzielnie) co znalazło właściwe odzwierciedlenie w zapisach proponowanego programu lekowego. Wyniki tego badania wskazują, że stosowanie tafamidisu znacząco spowalnia postęp choroby, w tym zwłaszcza upośledzenie sprawności kończyn dolnych oraz spadek masy ciała, czego miarą jest stabilizacja lub poprawa parametru mBMI. Badanie to posiada jednak istotne ograniczenia, gdyż znamienne statystycznie odpowiedź na leczenie uzyskano wyłącznie przy uwzględnieniu analiz, które nie były analizami zgodnymi z intencją leczenia (ITT analysis). Tylko w ocenie bezpieczeństwa zastosowano regułę analizy ITT. Ponadto, do badania Fx-005 włączono wyłącznie chorych z mutacją Val30Met, podczas gdy proponowany program lekowy zakłada włączenie chorych także z innymi mutacjami. Ocena skuteczności leku tafamidisu, w populacji zbliżonej do proponowanej w programie lekowym (tj. z uwzględnieniem mutacji innych niż Val30Met), była przedmiotem kilku badań jednoramiennych, których wyniki sugerują aktywność leku również w przypadku innych mutacji. Wiarygodność wyników tych badań jest jednak ograniczona z uwagi na brak grupy kontrolnej. Tolerancja leczenia tafamidisem jest zadowalająca: odnotowane w badaniach zdarzenia niepożądane były głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.</p> <p>Rodzinnna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa jest uważana za chorobę ultra-rzadką: szacuje się, że w Polsce chorobą tą dotkniętych jest kilka rodzin, lecz liczba ta najprawdopodobniej nie oddaje rzeczywistej liczby chorych, którzy wciąż czekają na diagnozę. Ekspertki nie są zgodni co do tego, jak duża populacja chorych spełniałaby kryteria włączenia do programu: szacowana przez nich liczba chorych, mogących być w ciągu roku włączona do programu, waha się od jednej do kilkunastu osób. Nie ma jednak pewności, czy poprawa dostępności badań</p>	<p>na leczenie czy stabilizacji transtyretyny, która pozwala na zahamowanie procesu tworzenia amyloidów. Jednakże przy ostatecznej ocenie należy mieć na uwadze ograniczenia związane z włączonymi badaniami. Ograniczeniami są między innymi wyniki uwzględniające jedynie subpopulacje pacjentów włączonych do badań czy populacje z uwzględnioną mutacją wyłącznie konkretnych genów. Publikacje uwzględnione w ramach analizy skuteczności praktycznej potwierdzają wnioski płynące z analizy skuteczności klinicznej w odniesieniu do skuteczności leku u pacjentów z TTR-FAP w długim okresie obserwacji w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących jakości życia, całkowitego przeżycia i wpływu na progresję choroby (głównie u pacjentów z I stadium choroby). W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w badaniu randomizowanym w odniesieniu do zgonów czy ciężkich zdarzeń niepożądanych. Różnice zarówno na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, jak i na korzyść stosowania leczenia wyłącznie objawowego odnotowano w ramach zdarzeń niepożądanych mających potencjalny związek z leczeniem. Z uwzględnionych, zarówno badania randomizowanego, jak i pozostałych badań eksperymentalnych można wywnioskować, że lek ma korzystny profil bezpieczeństwa. Uwzględniając wyższą skuteczność w stosunku do leczenia objawowego, należy uznać, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania jest korzystny. Najnowsze wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania tafamidisu we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku analizy ekonomicznej odnotowano, że wnioskowana technologia lekowa jest w stosunku do progu opłacalności mimo aktualnie uwzględnionego instrumentu dzielenia ryzyka, zatem wymaga on znacznego pogłębienia. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że przy uwzględnieniu aktualnie zaproponowanej ceny leku</p>

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>genetycznych genu TTR nie spowoduje znaczącego wzrostu potencjalnych beneficjentów programu. Koszt leczenia preparatem tafamidis jest bardzo wysoki. Ponadto, pomimo potencjalnie niewielkiej liczby chorych mogących kwalifikować się do programu spodziewane obciążenia dla budżetu płatnika publicznego są znaczące. Ponieważ populacja chorych, mogących być włączona do programu, jest trudna do oszacowania RSS powinien chronić płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków związanych z większą niż szacowana przez wnioskodawcę liczbą chorych włączanych do programu.</p> <p>Główne argumenty decyzji: Stosowanie produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) u chorych z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową stanowi jedyną farmakologiczną opcję terapeutyczną o zadowalająco udokumentowanej skuteczności. Lek przyczynia się do hamowania progresji choroby. Jednocześnie, uzyskiwany, dzięki stosowaniu produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis), efekt terapeutyczny jest stosunkowo niewielki i nieadekwatny do prognozowanych kosztów leczenia tym preparatem, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS.”</p>	<p>wystąpi znaczący wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego mimo niewielkiej populacji pacjentów. Warto zatem rozważyć uwzględnienie dodatkowo instrumentu podziału ryzyka w postaci capping, który biorąc pod uwagę możliwe niedoszacowania populacji docelowej, zabezpieczyłby budżet płatnika publicznego. Mając na uwadze powyższe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne osób z chorobą TTR-FAP, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże warunkiem, modyfikacji propozycji dotyczącej instrumentu podziału ryzyka.”</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2021 z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie oceny leku Vyndaqel (tafamidisum) w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”</p> <p>Rekomendacja nr 141/2021</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidisum), 61 mg, 30 kaps. miękkich, GTIN 05415062359426, w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) jest rzadko występującą, i jeszcze rzadziej rozpoznawaną chorobą spichrzeniową, spowodowaną gromadzeniem się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium włókien amyloidu - transtyretyny. Skutkuje to stopniowym pogarszaniem funkcji</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego objęcia refundacją produktu leczniczego Vyndaqel, Tafamidisum, kapsułki miękkie, 61 mg, 30 kaps., kod GTIN: 05415062359426 do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”, na warunkach zaproponowanych we wniosku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Podstawowym argumentem przeciwko finansowaniu produktu leczniczego Vyndaqel na zaproponowanych warunkach są wyniki analizy ekonomicznej, zgodnie z którą oszacowana wartość ICUR mimo zastosowania RSS wielokrotnie przekracza</p>

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>z dnia 23 grudnia 2021 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vyndaqel, Tafamidum, kapsułki miękkie, 61 mg, 30 kaps. (1 x 30), kod GTIN: 05415062359426 do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”</p>	<p>rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanych stadiach – także funkcji skurczowej lewej komory. Jest ona oporna na typowe leczenie niewydolności serca, co szybko prowadzi do śmierci pacjenta. Średni wiek rozpoznania to 74 lata; przeżycie od rozpoznania wynosi ok 4 lata.</p> <p><u>Dowody naukowe</u></p> <p>Vyndaqel był do tej pory stosowany głównie do leczenia neuropatii w przebiegu amyloidozy. Jego skuteczność w leczeniu ATTR-CM wykazano w wieloośrodkowym badaniu z randomizacją - ATTR-ACT. Zastosowanie megluminianu tafamidisu w dawce 80 mg wiązało się z obniżeniem ryzyka złożonego punktu końcowego (śmiertelności z uwzględnieniem przyczyn oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo naczyniowych) o 30%; był to efekt istotny pod względem statystycznym.</p> <p><u>Problem ekonomiczny</u></p> <p>Szacowana wielkość populacji nowo rozpoznanej wynosi od 20 do 30 pacjentów rocznie (wg. szacunków producenta prognozowana populacja pacjentów leczonych będzie wynosić 100-150 pacjentów). Jest ona obciążona znacznym błędem, gdyż uwzględnia, częściej rozpoznawaną, amyloidozę łańcuchów lekkich (ALL). W wiodących krajowych ośrodkach ATTR jest aktualnie rozpoznana i leczona u 22 pacjentów.</p> <p>Przez najbliższe lata ATTR CM będzie rozpoznawana jedynie w ośrodkach wysokospecjalistycznych.</p> <p>Terapia nie jest efektywna kosztowo. Oszacowany ICUR wyniósł 856 tys. zł (z RSS).</p> <p>Rekomendacje refundacyjne w innych krajach są rozbieżne (pozytywne: kanadyjska, nowozelandzka; negatywne: brytyjska, w tym NICE, irlandzka i niderlandzka).</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brak efektywności kosztowej; - Negatywne rekomendacje NICE. 	<p>próg opłacalności - oszacowany ICUR wyniósł 856 tys. zł z RSS i 901 tys. zł bez RSS. Analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej wynosi 0%.</p> <p>Rozważono wyniki analizy klinicznej, w ramach której przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) ATTR-ACT, w którym interwencją był biorównoważnik tafamidisu - meglumionian tafamidisu. Populację badaną RCT stanowiły osoby dorosłe (średnia wieku ok. 75 lat) z kardiomiopatią w przebiegu ATTRwt lub ATTRm i potwierdzoną obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych. Zastosowanie meglumianu tafamidisu w dawce 80 mg wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności ogółem (HR = 0,690) oraz częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 0,70).</p> <p>Objęcie refundacją leku Vyndaqel spowoduje znaczny wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Inkrementalne wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą 58,58 mln zł (min. 34,5; max. 102,1) w 1. roku refundacji oraz 69,85 mln zł (min. 35,5; max. 146,7) w 2. roku refundacji.</p> <p>Pod uwagę wzięto także rekomendacje refundacyjne, które są rozbieżne. W rekomendacjach negatywnych wskazuje się na brak efektywności kosztowej. Z kolei warunkiem zawartym w rekomendacji pozytywnej CADTH jest redukcja ceny.</p>

3.2.1.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tafamidisu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Vynaqel®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, <https://www.fhi.no/sys/ks/>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) <http://www.sbu.se/en/>; <https://www.tlv.se/>
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Vynaqel® otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną we Francji, Kanadzie, Niemczech i Nowej Zelandii w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu ATTR. Dodatkowo w Niemczech otrzymał pozytywną decyzję dotyczącą refundacji w wskazaniu leczenia amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią w stadium 1.

Jako czynnik wpływający na negatywną rekomendacji podawano wysoką cenę leku. W Kanadzie jako warunek refundacji podano obniżenie ceny. NICE wskazuje także, że niewystarczające są dowody na to, że stosowanie tafamidisu zmniejszyłoby opóźnienia w diagnozowaniu, a także poddaje w niepewność jak długo utrzymują się efekty leczenia po jego zaprzestaniu.

Należy jednak zauważyć, iż w ostatnich latach nastąpił wyraźny rozwój diagnostyki w kierunku ATTR-CM. Wczesne wykrycie jest coraz częściej możliwe ze względu na nieinwazyjne metody diagnostyczne, takie jak scyntygrafia [Witteles 2019]. Dodatkowo niski poziom wy-

krywalności choroby wynikał dotychczas również z braku możliwości zaproponowania pacjentowi leczenia ukierunkowanego na jednostkę chorobową, gdyż terapia ograniczała się wyłącznie do podawania środków stosowanych w niewydolności serca, mających na celu zwalczanie indywidualnych objawów u pacjenta.

Jednocześnie NICE wymienia, że tafamidis jest pierwszym leczeniem ATTR-CM, którego celem jest leczenie choroby, a dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują, że zmniejsza on liczbę zgonów i hospitalizacji z powodu schorzeń dotyczących serca i naczyń krwionośnych w porównaniu z placebo.

Argumentem przeciwko refundacji był wskaźnik ICER dla tafamidisu w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą w całej populacji, który był znacznie powyżej zakresu, który NICE uznaje za dopuszczalny [NICE]. Jednak w polskich realiach, zgodnie ze stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia [Polityka Lekowa Państwa] w przypadku terapii stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich należy rozważyć odstępstwo od ogólnie przyjętych procedur oceny leków. Jest to związane z faktem, iż brak wyraźnej opłacalności leku nie powinien przysłać wartości jaką niesie zaspokojenie potrzeby medycznej wśród pacjentów ze schorzeniem, na które dotychczas brakowało ukierunkowanego leczenia.

Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Vyndaqel® leczeniu kardiomiopatii w przebiegu ATTR.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Francja, HAS, 2020	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedziczna u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią	pozytywna	<p>HAS rekomenduje refundację preparatu VYNDAQEL (tafamidis) w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznej.</p> <p>Komitet uważa, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATTR-CM typu dzikiego lub dziedziczna jest rzadką, poważną i śmiertelną chorobą. – Vyndaqel 61 mg (tafamidis) jest lekiem zapobiegawczym, który hamuje tworzenie się nowych złogów amyloidu. – Stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych jest wysoce korzystny. – Nie istnieje alternatywa terapeutyczna dla leku Vyndaqel w analizowanym wskazaniu. – Vyndaqel stanowi metodę leczenia pierwszego rzutu. <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> – powagę choroby, – częstość jej występowania – stwierdzone istotne potrzeby medyczne, – wykazany wpływ na organizację opieki, w szczególności w zakresie zmniejszenia częstotliwości hospitalizacji, – częściową odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę (wykazana wyższość preparatu Vyndaqel w zakresie występowania zgonów z dowolnej przyczyny i jakości życia), Vyndaqel (tafamidis) może mieć dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne. <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne związane ze stosowaniem produktu Vyndaqel (tafamidis) są istotne w leczeniu kardiomiopatii amyloidowej. Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia produktu Vyndaqel (tafamidis) zarówno do wykazu produktów leczni-</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			<p>czych stosowanych w leczeniu szpitalnym, jak i produktów leczniczych refundowanych w sprzedaży detalicznej. dopuszczonych do obrotu we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wykazanie w badaniu klinicznym (o dobrej jakości metodologicznej – faza III, randomizowane, podwójnie zaślepienie) wyższości megluminianu tafamidisu (20 mg i 80 mg) nad placebo u pacjentów z ATTR-CM w zakresie: 30-miesięcznej śmiertelności z dowolnej przyczyny [HR = 0,70, CI95%=(0,51; 0,96) p=0,0259] i 30-miesięcznej częstotliwości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [RR = 0,68, CI95%=(0,56 ;0,81) p<0,0001]) oraz wyników testu 6MWT oraz jakości życia ocenianej za pomocą Kwestionariusza <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>, – zadowalający profil bezpieczeństwa preparatu, – potrzebę medyczną w tej poważnej chorobie, <p>Komitet uważa, że preparat Vyndaqel zapewnia istotną kliniczną wartość dodaną (CAV II) w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznego.</p>
Holandia, <i>Zorginstituut Nederland</i> , 2021	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów	negatywna (warunkowo pozytywna)	<p><i>Zorginstituut</i> zaleca Ministrowi Opieki Medycznej odstępnie od refundacji leku tafamidis (Vyndaqel®) z pakietu podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego, chyba że cena spadnie o co najmniej 50% i zostaną zawarte umowy dotyczące właściwego stosowania. Tafamidis jest lekiem przeznaczonym dla osób, których mięsień sercowy nie funkcjonuje prawidłowo z powodu niewłaściwej budowy białka. Choroba ta nazywana jest amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią (ATTR-CM). Tafamidis działa u pacjentów z ATTR-CM, jak również z łagodną postacią niewydolności serca. Leczenie lekiem powoduje, że stan pacjenta pogarsza się wolniej i ma on mniejsze ryzyko śmierci. Jednakże cena leku jest na tyle wysoka, że refundacja odbyłaby się kosztem innych dobrych świadczeń z pakietu świadczeń podstawowych.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			<p><u>Wskazanie, dla którego wnioskuje się o refundację</u> Producent wystąpił o rozszerzenie wskazań dla leku tafamidis. W 2012 roku tafamidis 20 mg został włączony do pakietu podstawowego w leczeniu amyloidozy transtyretynowej (ATTR) u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią w stadium I. Obecnie producent złożył wniosek o objęcie refundacją innej mocy tafamidisu w innym wskazaniu, a mianowicie tafamidis w kapsułkach 61 mg w leczeniu dziedzicznej i niedziedzicznej (typu dzikiego) ATTR z kardiomiopatią (CM; niewydolność serca) u dorosłych pacjentów. Zalecana dawka to jedna kapsułka dziennie, dodana do standardowego leczenia.</p> <p><u>Opinia Zorginstituut</u> Zorginstituut stwierdza, że tafamidis 61 mg wykazuje dodatkową wartość terapeutyczną w porównaniu z placebo w leczeniu ATTR-CM i łagodnej postaci niewydolności serca (klasa I lub II wg NYHA). Wartość dodana polega na mniejszym ryzyku śmiertelności i lepszej jakości życia. Jednakże cena tafamidisu jest na tyle wysoka, że mamy do czynienia z niekorzystną efektywnością kosztową. W efekcie refundacja leku odbyłaby się kosztem innego świadczenia z pakietu świadczeń podstawowych. Dlatego też Instytut Ochrony Zdrowia zaleca Ministrowi Opieki Medycznej odstąpienie od refundacji tafamidisu z pakietu podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego, chyba że cena leku zostanie obniżona o co najmniej 50% i zostaną zawarte umowy dotyczące właściwego stosowania. Jeżeli tafamidis zostanie włączony do pakietu podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego po udanych negocjacjach cenowych, warunkiem będzie objęcie refundacją leku jedynie dorosłych pacjentów z ATTR-CM z łagodną postacią niewydolności serca (klasa I lub II wg NYHA).</p>
Irlandia, NCPE, 2020	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią	negatywna	Vyndaqel (tafamidis) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub dziedzicznej. NCPE zaleca, aby nie rozważać objęcia refundacją preparatu, jeżeli nie uda się poprawić jego efektywności kosztowej w stosunku do istniejących metod leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Kanada, CADTH, 2022	leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyredynowej, typu dzikiego lub dziedzicznej	pozytywna (z warunkami)	<p>Niniejsza rekomendacja zastępuje rekomendację CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) dla tego leku i wskazania z dnia 21 lutego 2020 roku.</p> <p>CDEC zaleca objęcie refundacją tafamidisu w leczeniu dorosłych pacjentów z kardiomiopatią spowodowaną amyloidozą transtyretynową (TTR), typu dzikiego lub dziedziczną, w celu zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, wyłącznie jeśli spełnione są następujące warunki.</p> <p><u>Kryteria początkowe</u></p> <p>1. Udokumentowana choroba serca spowodowana amyloidozą indukowaną przez TTR kardiomiopatią (ATTR-CM):</p> <p>1.1. Udokumentowana ATTR-CM typu dzikiego obejmuje wszystkie następujące cechy: brak genotypu TTR; dowody na zajęcie serca w badaniu echokardiograficznym, grubość ściany przegrody międzykomorowej przy końcu rozkurczu większa niż 12 mm; dodatni wynik scyntygrafii pirofosforanu technetu-99m (Tc-99m-PYP) z tomografią komputerową z emisją pojedynczych fotonów lub tomografii komputerowej z emisją pojedynczych fotonów (SPECT) lub obecność złogów amyloidu w tkance biopsyjnej (aspirat tłuszczu, ślinianka, osłonka łącząca nerwu pośrodkowego lub serce); a także identyfikacja białka prekursorowego TTR metodą immunohistochemii, scyntygrafii lub spektrometrii masowej.</p> <p>1.2. Udokumentowana dziedziczna ATTR-CM obejmuje wszystkie następujące cechy: obecność wariantu genotypu TTR związanego z kardiomiopatią i charakteryzującego się fenotypem kardiomiopatii; dowody na zajęcie serca w badaniu echokardiograficznym grubość ściany przegrody międzykomorowej przy końcu rozkurczu większa niż 12 mm; oraz dodatni wynik scyntygrafii pirofosforanu technetu-99m (Tc-99m-PYP) z tomografią komputerową z emisją pojedynczych fotonów lub tomografii komputerowej z emisją pojedynczych fotonów (SPECT) lub obecność złogów amyloidu w tkance biopsyjnej (aspirat tłuszczu, ślinianka, osłonka łącząca nerwu pośrodkowego lub serce) a także oraz identyfikacja białka prekursorowego TTR metodą immunohistochemii, scyntygrafii lub spektrometrii masowej.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			<p>2. Pacjenci, u których występują wszystkie z następujących cech:</p> <p>2.1. Klasa I do II według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA);</p> <p>2.2. niewydolność serca w wywiadzie, zdefiniowana jako co najmniej jedna wcześniejsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub kliniczne dowody niewydolności serca, która wymagała leczenia diuretykiem;</p> <p>2.3. nie otrzymali przeszczepu serca lub wątroby;</p> <p>2.4. nie mają wszczepionego urządzenia do mechanicznego wspomaganie serca;</p> <p>2.5. nie otrzymują innego leczenia modyfikującego przebieg choroby ATTR.</p> <p><u>Kryteria przerwania leczenia</u></p> <p>1. Leczenie tafamidem należy przerwać u pacjentów, którzy:</p> <p>1.1. postępują do IV klasy NYHA, lub</p> <p>1.2. otrzymują przeszczep serca lub wątroby, lub</p> <p>1.3. otrzymują wszczepione urządzenie do mechanicznego wspomaganie serca.</p> <p><u>Warunki przepisywania leków</u></p> <p>1. Pacjent musi być pod opieką specjalisty z doświadczeniem w rozpoznawaniu i prowadzeniu leczenia ATTR-CM.</p> <p><u>Warunki cenowe</u></p> <p>1. Obniżenie ceny.</p>
Niemcy, IQWiG, 2021	<p>leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedziczna u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią</p> <p>leczenie amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią w stadium 1</p>	pozytywna	<p>Vyndaqel jest rekomendowany w leczeniu amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM).</p> <p>Vyndaqel jest wskazany w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią w stadium 1, w celu zmniejszenia upośledzenia obwodowych funkcji neurologicznych.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Norwegia, <i>The Knowledge</i>	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, PHARMAC, 2019	leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej	pozytywna (ograniczona)	PHARMAC zaleca, aby terapia ATTR-CM była finansowana ze średnim priorytetem w oparciu o wysokie potrzeby zdrowotne, brak finansowanych alternatywnych środków farmaceutycznych modyfikujących postęp choroby i wysokie koszty leczenia.
Szkocja, SMC, 2021	leczenie amyloidozy transtyretynowej typu dzikiego i dziedzicznej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią.	negatywna	Przedstawione przez firmę uzasadnienie kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, a ponadto firma nie przedstawiła wystarczająco pełnej analizy ekonomicznej aby uzyskać akceptację konsorcjum.
Szwecja, TLV, 2021	leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej	pozytywna z ograniczeniami	Refundacja dotyczy wyłącznie leczenia osób dorosłych z kardiomiopatią oraz: 1) ATTRwt lub 2) ATTRm bez istotnych objawów amyloidozy narządów innych niż serce. Pacjenci muszą mieć objawową niewydolność serca, grubość przegrody międzykomorowej większą niż 12 milimetrów w badaniu echokardiograficznym lub objawy zwiększonego obciążenia objętościowego serca, które doprowadziły do konieczności zastosowania leków moczopędnych. Ponieważ nie są dostępne inne leki modyfikujące przebieg choroby, TLV ocenia m.in. że brak leczenia, poza najlepszego leczenia wspomagającego stanowi odpowiednią alternatywę porównawczą dla Vyndaqelu w dawce 61 mg w leczeniu ATTR z kardiomiopatią. Na podstawie wyników prospektywnego, randomizowanego i kontrolowanego placebo badania klinicznego ATTR-ACT, TLV ocenia, że Vyndaqel w dawce 61 mg ma lepszą skuteczność niż brak leczenia u pacjentów z ATTR i kardiomiopatią w zakresie śmiertelności i hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak również spowolnienia progresji choroby pod względem zmiany w teście 6-minutowego marszu oraz ocenianego przez pacjenta stanu zdrowia i jakości życia.
Walia, AWMSG, 2020	leczenie dzikiej lub dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią	negatywna	Negatywna opinia wynika z negatywnego rozpatrzenia wniosku przez NICE (kryterium wykluczenia).
Wielka Brytania, NICE, 2020	leczenie amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią	negatywna	Tafamidis nie jest rekomendowany w leczeniu dzikiej lub dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej z kardiomiopatią (ATTR-CM) u dorosłych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			<p>Niniejsza rekomendacja nie ma wpływu na leczenie tafamidisem które zostało rozpoczęte przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby leczone niezależnie od rekomendacji mogą kontynuować leczenie bez zmian dotyczących ustaleń finansowania, które obowiązywały je przed opublikowaniem niniejszych wytycznych do czasu, gdy w porozumieniu z lekarzem uznają za stosowne zaprzestać leczenia.</p> <p>Tafamidis jest pierwszym leczeniem ATTR-CM, którego celem jest leczenie choroby. Dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują, że zmniejsza on liczbę zgonów i hospitalizacji z powodu schorzeń dotyczących serca i naczyń krwionośnych w porównaniu z placebo. Jednakże korzyści kliniczne różnią się w zależności od różnych typów i stadiów ATTR-CM. Ponadto, miara stosowana do oceny ciężkości ATTR-CM ma ograniczenia. Utrudnia to jednoznaczne określenie, kto odnosi korzyści z zastosowania tafamidisu i czy powinni oni kontynuować leczenie.</p> <p>Szacunki kosztów-efektywności są wyższe niż te, które NICE zazwyczaj uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów narodowego systemu zdrowia. Wynika to z faktu, że nie ma wystarczających dowodów na to, że zalecanie tafamidisu zmniejszyłoby opóźnienia w diagnozowaniu i niepewność w kwestii tego, jak długo trwają efekty leczenia po jego zaprzestaniu. Dlatego też tafamidis nie jest rekomendowany.</p>

ATTR – amyloidoza transtyretynowa, ATTR-CM – kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej; AWMSG – *All Wales Medicines Strategy Group*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; HAS – *Haute Autorité de Santé*; IQWiG – *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NCPE – *National Centre for Pharmacoeconomics*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; NYHA – *New York Heart Association*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; PHARMAC – *Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*; SBU – *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*; SMC – *Scottish Medicines Consortium*.

3.2.1.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. [Obwieszczenie MZ 2023] obecnie ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne substancje czynne w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu ATTR.

3.3 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

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

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu ATTR-CM – brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Według zebranych wytycznych, obecnie podstawą leczenia kardiomiopatii w przebiegu ATTR-CM jest leczenie objawowe niewydolności serca. Oceniana interwencja jest więc jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w badanym wskazaniu.

W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla tafamidisu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla tafamidisu w praktyce klinicznej jest placebo. Wybór placebo jako komparatora został uznany za poprawnie zdefiniowany i zaaprobowany przez AOTMiT podczas procesu oceny poprzedniego wniosku o refundację tafamidisu w tym samym wskazaniu.

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, cli-

nically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

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

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

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- skuteczność i bezpieczeństwo:
 - hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.
 - poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu w ciągu 30-miesięcznej obserwacji,
 - miara zdolności funkcjonowania,
 - jakość życia,
 - zdarzenie niepożądane.

Poniżej opisano punkty końcowe, których interpretacja wymaga wyjaśnienia.

Hierarchiczne połączenie zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wykonano metodą Finkelsteina-Schoenfelda. Ta metoda nadała większe znaczenie zgonom z dowolnej przyczyny. Porównanie par odbywało się w sposób zhierarchizowany, z wykorzystaniem zgonów z dowolnej przyczyny, a następnie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdy nie można było różnicować pacjentów na podstawie śmiertelności. W metodzie tej każdy pacjent w badaniu klinicznym został porównywany, z każdym innym pacjentem, w każdej stratyfikowanej puli. Pacjentów stratyfikowano według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) (klasa I lub II vs. klasa III) i statusu TTR (wariant dziedziczny vs. typ dziki), uzyskując cztery pule stratyfikacji. W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca traktowano jako śmierć.

Agencja podczas oceny poprzedniego wniosku o refundację tafamidisu w tym samym wskazaniu potwierdziła, że wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa). Agencja podczas oceny poprzedniego wniosku o refundację tafamidisu w tym samym wskazaniu potwierdziła, że metodologiczne kryteria selekcji typu badań zostały zdefiniowane poprawnie.

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania tafamidisu (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM)

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli (por. Tab. 14).

Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM)
Interwencja (I)	tafamidis (Vyndaqel®) w dawce 61 mg* w stosowaniu dożywotnim
Komparator (C)	brak specyficznego leczenia (reprezentowany przez placebo w badaniach klinicznych)
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność i bezpieczeństwo: zgon z dowolnej przyczyny, częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu, miara zdolności funkcjonowania, zdarzenia niepożądane.
Typy badań (S)	randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe.

* Produkt Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu. Biorównoważność preparatów udowodniono w badaniu Lockwood 2020, którego wyniki zaprezentowano w AKL Vyndaqel. Zgodnie z zapisami Vyndaqel ChPL EMA uznała biorównoważność produktów.

EMA – *European Medicines Agency*; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

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

Tab. 15. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka.

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

Białko włókienkowe	Białko prekursorowe	Postać uogólniona (S) i/lub miejscowa (L)	Nabyta (N) i/lub dziedziczna (D)	Zajęte narządy
	Białko prekursorowe Ab, warianty	L	D	CUN
AaSyn	Alfa-synukleina	L	N	CUN
ATau	Tau	L	N	CUN
APrP	Białko prionowe, typ dziki	L	N	Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD, Creutzfeldt-Jakob disease), śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI, fatal familial insomnia)
	Białko prionowe, warianty	L	D	CJD, FFI, choroba Gerstmannna, Strausslera i Scheinkera (GSS syndrome)
	Białko prionowe wariant	S	D	OUN
ACal	(Pro)kalcytonina	L	N	Nowotwory z komórek C tarczycy
AIAPP	Amyloidowy polipeptyd wyspowy	L	N	Wyspy Langerhansa, insulinoma
AANF	Przedsionkowy czynnik natriuretyczny	L	N	Przedsionki serca
APro	Prolaktyna	L	N	Guzy prolactinoma, starzejąca się przysadka
AIns	Insulina	L	N	Jatrogenne, miejsce wkluc
ASPC	Surfaktant	L	N	Płuca
AGal7	Galektyna 7	L	N	Skóra
ACor	Korneodesmozyna	L	N	Nabłonek rogowaciejący, mieszki włosowe
AMed	Laktadheryna	L	N	Błona środkowa starzejącej się aorty
AKer	Keratoepitelina	L	N, D	Rogówka
ALac	Latkoferryna	L	N	Rogówka
AOAAP	Odontogenetyczne białko związane z ameloblastami	L	N	Guza wywodzące się z odontocytów
ASem1	Semenogelina 1	L	N	Pęcherzyki nasienne
AEnf	Enfurwityd	L	N	Jatrogenne

Źródło: ISA 2020

6 Aneks 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tab. 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

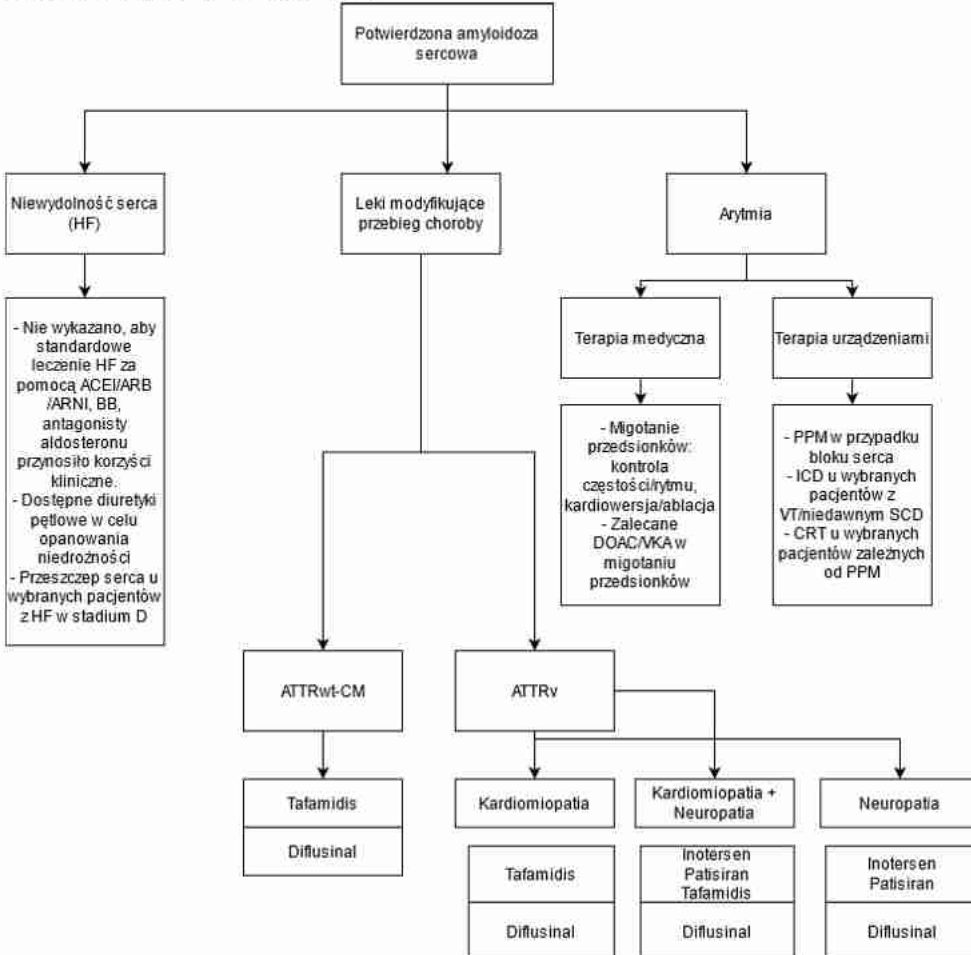
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
ESC 2014	<p>Farmakoterapia zalecana u pacjentów z objawową (II-IV klasa NYHA) niewydolnością serca (HF) z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) są zalecane w połączeniu z lekami β-adrenolitycznymi (LBA) u objawowych pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu, • podawanie antagonistów receptora mineralo-kortykoidowego (MRA) jest zalecane u pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia ACEI i LBA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu. <p>Inne leki zalecane u wybranych pacjentów z objawową (II-IV klasa wg NYHA) HF z HFrEF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki moczopędne są zalecane w celu zmniejszenia objawów i poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów z cechami lub objawami zatrzymywania płynów w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji, • Sakubitрил/walsartan jest zalecany jako alternatywa dla ACEI w celu dalszego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo optymalnej farmakoterapii za pomocą ACEI, LBA oraz MRA, • Iwabradynę należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) u objawowych pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca $\geq 70/\text{min}$ mimo leczenia LBA w dawkach udokumentowanych w badaniach klinicznych (maksymalnie tolerowanych), ACEI lub antagonisty receptora dla angiotensyny (ARB) i MRA lub ARB, • Iwabradynę należy rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn CV u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca $\geq 70/\text{min}$, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do leczenia LBA. Pacjenci powinni otrzymywać również ACEI (lub ARB) i MRA (lub ARB), • ARB są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn CV u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACEI (chorzy powinni otrzymywać również LBA i MRA) • ARB można rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu u objawowych pacjentów mimo leczenia LBA, którzy nie tolerują MRA, • Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu należy rozważyć u pacjentów czarnoskórych, z LVEF $\leq 35\%$ lub LVEF $< 45\%$ w połączeniu z powiększoną lewą komorą, w III-IV klasie wg NYHA mimo leczenia ACEI, LBA i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują zarówno ACEI, jak i ARB (lub są one przeciwwskazane), w celu zmniejszenia ryzyka zgonu <p>Pozostałe leki o mniej pewnych korzyściach ze stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digoksynę można rozważyć u objawowych pacjentów z rytmem zatokowym mimo leczenia ACEI (lub ARB), LBA i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (zarówno ze wszystkich przyczyn, jak i z powodu HF), • Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 można rozważyć u objawowych pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonów z powodu CV. <p>Leki zalecane u wszystkich objawowych pacjentów z HFrEF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory konwertazy angiotensyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kaptopril, ○ Enalapril, ○ Lisinopril, ○ Ramipril, ○ Trandolapril. • Leki β-adrenolityczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ bisoprolol, ○ karwedilol, ○ bursztynian metoprololu, ○ nebiwołol. • Antagonisty receptora dla angiotensyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kandesartan, ○ Walsartan, ○ Losartan. • Antagonisty receptora mineralokortykoidowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eplerenon, ○ Spironolakton. • Leki moczopędne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pętlowe leki moczopędne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Furosemid, ▪ Bumetanid, ▪ Torasemid. ○ Tiazydowe leki moczopędne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendroflumetiazyd, ▪ Hydrochlorotiazyd, ▪ Metolazon,

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indapamid. ○ Leki moczopędne oszczędzające potas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spironolakton/eplerenon, ▪ Amilorid, ▪ Triamteren. • Antagonisty receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny: <ul style="list-style-type: none"> ○ sakubitрил/walsartan. • Inhibitory kanału If: <ul style="list-style-type: none"> ○ Iwabradyna. <p>Leczenie (lub połączenie różnych terapii) potencjalnie szkodliwe w objawowej (II-IV klasa wg NYHA) u pacjentów z HFrEF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiazolidinediony (glitazony) nie są zalecane, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia i hospitalizacji z powodu HF, • Niesteroïdowe leki przeciwzapalne i inhibitory cyklooksygenazy-2 nie są zalecane, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF, • Diltiazem i werapmil nie są zalecane u pacjentów, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF, • Dodanie ARB (lub inhibitora reniny) do połączenia ACEI i MRA nie jest zalecane u pacjentów z HF, ponieważ zwiększa ryzyko dysfunkcji nerek i hiperkaliemii. <p>Zalecenia dotyczące implantacji wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD) u pacjentów z HF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prewencja wtórna: <ul style="list-style-type: none"> ○ ICD są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i śmiertelności całkowitej u pacjentów po przebytych komorowych zaburzeniach rytmu prowadzących do niestabilności hemodynamicznej, u których przewiduje się przynajmniej roczny okres przeżycia w dobrym stanie. • Prewencja pierwotna <ul style="list-style-type: none"> ○ ICD są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i śmiertelności całkowitej u pacjentów z objawową HF (II-III klasa wg NYHA) oraz LVEF ≤ 35% mimo przynajmniej 3-miesięcznej optymalnej farmakoterapii, u których przewiduje się ponad roczny okres przeżycia w dobrym stanie, oraz występuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ choroba niedokrwienna serca (chyba że przebyli zawał serca w ciągu poprzedzających 40 dni, ▪ kardiomiopatia rozstrzeniowa. • ICD nie są zalecane w ciągu 40 dni po zawale serca, ponieważ w tym czasie nie poprawiają rokowania, • ICD nie są zalecane u pacjentów w klasie IV wg NYHA z ciężkimi objawami opornymi na farmakoterapię, chyba że są jednocześnie kandydatami do

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>terapii resynchronizującej serca, urządzenia wspomagającego komory lub przeszczepienia serca,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenta przed wymianą urządzenia należy dokładnie zbadać i skonsultować z doświadczonym kardiologiem z uwzględnieniem ewentualnej zmiany celów leczenia i potrzeb chorego oraz jego stanu klinicznego, • Kamizelki defibrylujące można rozważyć u pacjentów z HF, u których istnieje przejściowo duże ryzyko nagłego zgonu sercowego, a także jako leczenie pomostowe do czasu implantacji urządzenia.
ACC/AHA/HFSA 2022	<ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów, u których istnieje kliniczne podejrzenie amyloidozy serca, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku monoklonalnych łańcuchów lekkich z elektroforezą immunofiksacyjną w surowicy i moczu oraz wolnych łańcuchów lekkich w surowicy. 2. U pacjentów z wysokim klinicznym podejrzeniem amyloidozy serca, bez dowodów na obecność monoklonalnych łańcuchów lekkich w surowicy lub moczu, należy wykonać scyntyografię kości w celu potwierdzenia obecności transtyretynowej amyloidozy serca. 3. U pacjentów, u których postawiono rozpoznanie amyloidozy transtyretynowej serca, zaleca się wykonanie badania genetycznego z sekwencjonowaniem genu TTR w celu zróżnicowania dziedzicznego wariantu od dzikiej amyloidozy transtyretynowej serca. 4. U wybranych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego lub z mutacją w genie transtyretyny i objawami niewydolności serca klasy I do III wg NYHA, terapia stabilizatorem tetrameru transtyretyny (tafamidis) jest wskazana w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. 5. W cenach katalogowych z 2020 roku tafamidis zapewnia niską wartość ekonomiczną (>\$180 000 na zyskany QALY) u pacjentów z ATTR-CM. 6. U pacjentów z amyloidozą serca i migotaniem przedsionków uzasadnione jest stosowanie antykoagulacji w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu niezależnie od oceny na skali CHA2DS2-VASc (zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający atak niedokrwienny [TIA], choroba naczyniowa, wiek 65-74 lata, kategoria płci).
NICE 2020	<p><u>Zarządzanie wszystkimi typami HF</u> Leczenie farmakologiczne:</p> <p><u>Diuretyki</u> Leki moczopędne powinny być stosowane rutynowo w celu złagodzenia objawów zastoinowych i retencji płynów u osób z niewydolnością serca, a dawka dostosowywana w zależności od potrzeb po rozpoczęciu kolejnych terapii niewydolności serca. Pacjentom z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową należy zwykle zaproponować niską lub średnią dawkę diuretyków pętlowych (na przykład mniej niż 80 mg furosemidu na dobę). Osoby, których niewydolność serca nie odpowiada na to leczenie, będą potrzebowały dalszej porady specjalisty.</p> <p><u>Blokery kanału wapniowego</u> Należy unikać werapamilu, diltiazemu i krótko działających dihydropirydyn u osób, które mają niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Amiodaron</u> Decyzję o przepisaniu amiodaronu należy podjąć w porozumieniu ze specjalistą. Należy zweryfikować potrzebę kontynuowania stosowania amiodaronu podczas co 6-miesięcznej oceny klinicznej. Należy zaproponować osobom przyjmującym amiodaron badania czynności wątroby i tarczycy oraz przegląd działań niepożądanych w ramach rutynowego 6-miesięcznego przeglądu klinicznego.</p> <p><u>Antykoagulanty</u> W przypadku osób z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków należy przestrzegać zaleceń dotyczących antykoagulacji zawartych w wytycznych NICE dotyczących migotania przedsionków. Należy być świadomym wpływu upośledzonej funkcji nerek i wątroby na terapię antykoagulacyjną. W przypadku osób z niewydolnością serca w rytmie zatokowym u osób z wywiadem zakrzepowo-zatorowym, tętniakiem lewej komory lub skrzepliną wewnątrzsercową należy rozważyć antykoagulację.</p> <p><u>Szczepienia</u> Osobom z niewydolnością serca należy zaproponować coroczne szczepienie przeciwko grypie. Osobom z niewydolnością serca należy zaproponować szczepienia przeciwko chorobie pneumokokowej.</p> <p>Zabiegi interwencyjne: <u>Rewaskularyzacja wieńcowa</u> Nie należy rutynowo proponować rewaskularyzacji wieńcowej osobom, które cierpią na niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub na chorobę wieńcową.</p> <p><u>Transplantacja serca</u> Skierowanie do transplantacji należy rozważyć u osób z ciężkimi opornymi objawami lub opornym wstrząsem kardiogenym.</p>
AHA 2020	<p>Leki modyfikujące przebieg choroby dostępne obecnie w leczeniu ATTR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabilizatory TTR <ul style="list-style-type: none"> ○ Tafamidis - Tafamidis jest stabilizatorem TTR, który wiąże się z miejscem wiążącym tyroksynę w TTR. W badaniu ATTR-ACT (Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy) z randomizacją, obejmującym pacjentów z ATTRwt-CM lub ATTRv-CM, tafamidis wiązał się z istotnie mniejszą śmiertelnością z przyczyn ogólnych (29,5% w porównaniu z 42,9%) i mniejszą liczbą hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (0,48 w porównaniu z 0,70 na rok) po 30 miesiącach. Odnotowano wyższy odsetek hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych we wstępnie określonej podgrupie pacjentów z niewydolnością serca w klasie III wg NYHA, co mogło wynikać z dłuższego przeżycia w cięższym okresie choroby, podkreślając znaczenie wczesnego rozpoznania i leczenia. Tafamidis był również związany z mniejszą szybkością spadku 6-minutowego dystansu marszu ($P < 0,001$) i mniejszą szybkością spadku wyniku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>score ($P < 0,001$). Tafamidis został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do stosowania w ATTR-CM w maju 2019 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Difunisal - Diflunisal jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który stabilizuje TTR in vitro. W randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z ATTRv i polineuropatią diflunisal wiązał się ze zmniejszeniem progresji polineuropatii. Nie ma kontrolowanych badań z zastosowaniem diflunisalu u pacjentów z ATTR-CM, chociaż jednośrodkowe analizy retrospektywne wskazują na bezpieczeństwo i tolerancję oraz sugerują skuteczność <ul style="list-style-type: none"> ● Wyciszacze TTR <ul style="list-style-type: none"> ○ Patisiran ○ Inotersen <p>Leki wyciszające białko TTR są ukierunkowane na wątrobową syntezę TTR. Patisiran to podawany dożylnie siRNA, który degraduje TTR mRNA, a inotersen to podawany podskórnie jednoniciowy oligonukleotyd antysensowny, który wiąże się z TTR mRNA, prowadząc do jego degradacji. Obie terapie powodują >85% redukcję stężenia krążącego białka TTR.</p>  <pre> graph TD Root[Potwierdzona amyloidoza sercowa] --> HF[Niewydolność serca (HF)] Root --> Modifiers[Leki modyfikujące przebieg choroby] Root --> Arrhythmia[Arytmia] HF --> HF_Text["- Nie wykazano, aby standardowe leczenie HF za pomocą ACEI/ARB /ARNI, BB, antagonisty aldosteronu przynosiło korzyści kliniczne. - Dostępne diuretyki pętlowe w celu opanowania niedrożności - Przeszczep serca u wybranych pacjentów z HF w stadium D"] Modifiers --> ATTRwtCM[ATTRwt-CM] Modifiers --> ATTRv[ATTRv] ATTRwtCM --> ATTRwtCM_Treat[Tafamidis Diflunisal] ATTRv --> CM[Kardiomiopatia] ATTRv --> CM_Neuropathy[Kardiomiopatia + Neuropatia] ATTRv --> Neuropathy[Neuropatia] CM --> CM_Treat[Tafamidis Diflunisal] CM_Neuropathy --> CM_Neuropathy_Treat[Inotersen Patisiran Tafamidis Diflunisal] Neuropathy --> Neuropathy_Treat[Inotersen Patisiran Diflunisal] Arrhythmia --> Medical[Terapia medyczna] Arrhythmia --> Device[Terapia urządzeniami] Medical --> Medical_Text["- Migotanie przedsionków: kontrola częstości rytmu, kardiowersja/abłacja - Zalecane DOAC/WKA w migotaniu przedsionków"] Device --> Device_Text["- PPM w przypadku bloku serca - ICD u wybranych pacjentów z VT/miedawnym SCD - CRT u wybranych pacjentów zależnych od PPM"] </pre>
JCS 2020	<p>Terapie modyfikujące przebieg choroby w amyloidozie ATTRv:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Transplantacja wątroby - Długoterminowe dowody na skuteczność u pacjentów z wczesną postacią wariantu V30M (zatrzymanie lub nieznaczna poprawa uszkodzenia nerwów obwodowych w przypadku przeszczepienia we wczesnym stadium choroby)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis - Zahamowanie progresji neuropatii obwodowej u pacjentów z V30M, zmniejszenie częstości zgonów z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia. Zahamowanie pogorszenia objawów niewydolności serca. Doskonały profil bezpieczeństwa i dobra zgodność z zaleceniami, ponieważ lek jest podawany doustnie raz dziennie. • Patisiran - Zatrzymanie lub niewielka poprawa neuropatii obwodowej oraz zahamowanie pogarszania się parametrów echokardiograficznych

ARNI - bloker receptora angiotensyny - inhibitor neprilazyny; ATTRwt-CM - amyloid powstały z transtyretyny typu dzikiego; ATTRv - wariant sercowy amyloidozy transtyretynowej; ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – antagonisty receptora dla angiotensyny; BB – B-bloker; CRT – terapia resynchronizująca serca; CM - kardiomiopatia; CV – sercowo-naczyniowy; DOAC, bezpośredni doustny antykoagulant; EF – frakcja wyrzutowa; ESC – *Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne*; HF – niewydolność serca; HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD – wszczepialny kardio-werter-defibrylator; PPM - stały stymulator serca; SCD - nagły zgon sercowy; LBA – leki B-adrenolityczne; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; MI – zawał mięśnia sercowego; MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; NYHA – *New York Heart Association*; VKA - witamina K.

7 Aneks 3. Program lekowy

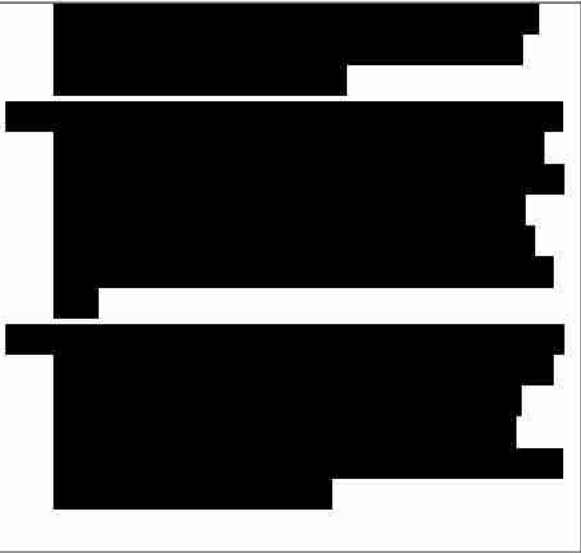
W Tab. 17 przedstawiono projekt programu lekowego „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozы transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85)”.

Tab. 17. Program lekowy: „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozы transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85)”.

[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]

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
---	--	---

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

		
--	--	---

Aneks 4. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

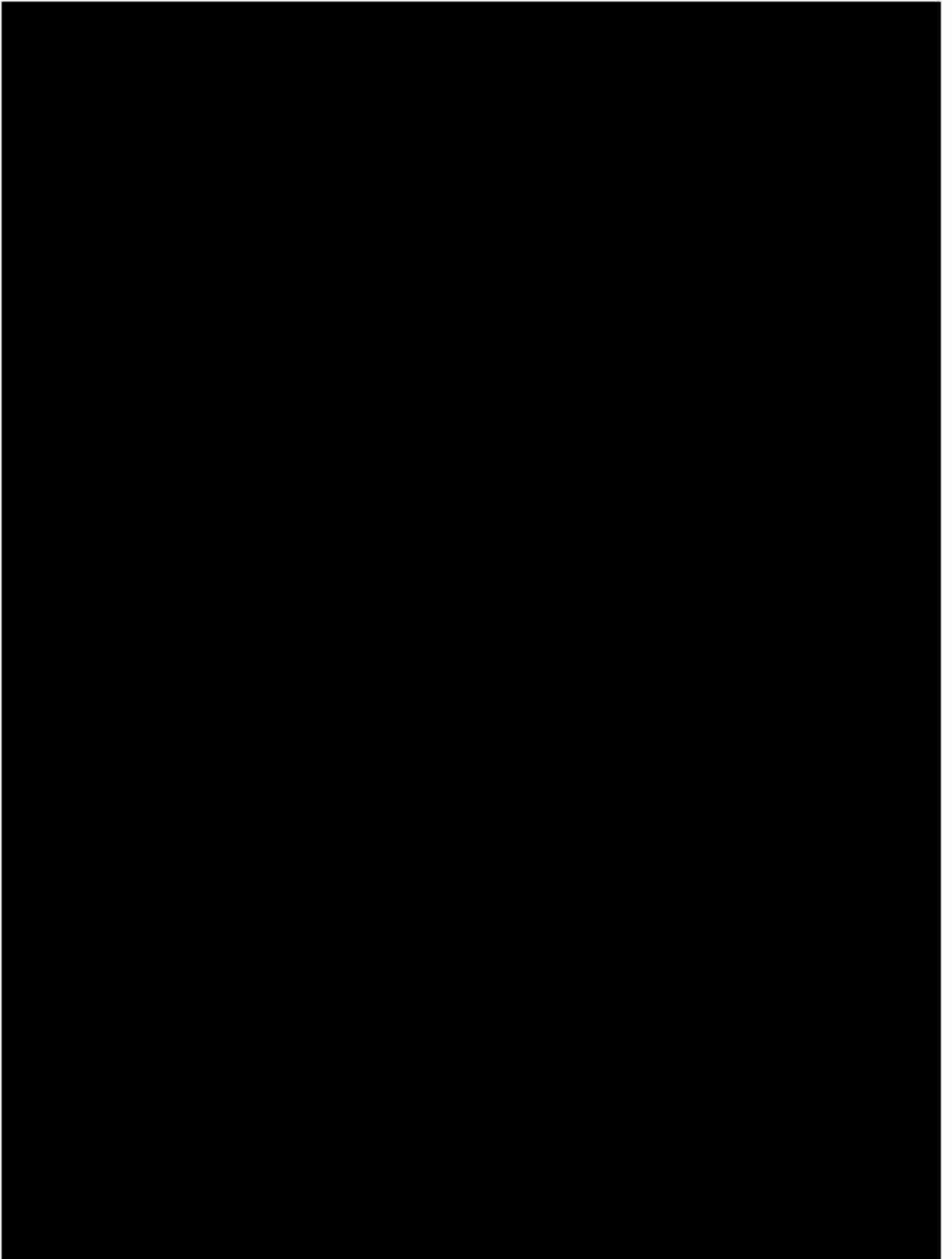
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba nowych diagnoz ATTR-CM w kolejnych latach w Wielkiej Brytanii. 13

Spis tabel

Tab. 1. Porównanie populacji chorych na ATTR-CM w Wielkiej Brytanii na podstawie publikacji Lane 2019.	13
Tab. 2. Mediana wieku oraz odsetek osób powyżej 65. r.ż. w poszczególnych krajach.	16
Tab. 3. Fenotyp i genotyp pacjentów z rejestru THAOS według kraju pochodzenia na podstawie publikacji Damy 2019.	18
Tab. 4. Zakres badań zalecany w ocenie bezobjawowych nosicieli mutacji genu TTR.	20
Tab. 5. [REDACTED]	25
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	26
Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	27
Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.	29
Tab. 9. Wnioskowane wskazanie.	29
Tab. 10. Wnioskowane ceny leku Vyndaqel® – [REDACTED].	31
Tab. 11. [REDACTED]	31
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Vyndaqel®.	32
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Vyndaqel® leczeniu kardiomiopatii w przebiegu ATTR.	38
Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	48
Tab. 15. Klasyfikacja amyloidozy ze względu na rodzaj odkładanego białka.	49
Tab. 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	51
Tab. 17. Program lekowy: „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85)”	58

Bibliografia

- ACCF/AHA/HFSA 2022** Heindenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L A, Byun J J et al. 2022 ACCF/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 79, No. 17, 2022
- AHA 2020** Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, Nair AP, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL; on behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7-e22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
- AiHA 2020** Mutations in Hereditary Amyloidosis. <http://amyloidosismutations.com/mut-attr.php>, Data ostatniego dostępu: 25.03.2021
- AKL Vyndaqel 2023** [Redacted]
- Amyloidoza.edu** <https://amyloidoza.edu.pl/dla-chorych/ocena-zaawansowania-amyloidozy/>
- Ando 2013** Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- BIA Vyndaqel 2023** [Redacted]
- Brilliant Maps** Brilliant Maps. The Genetic Map Of Europe. <https://brilliantmaps.com/the-genetic-map-of-europe/>
- Castano 2017** Castano A, Narotsky D, Hamid N, Khalique O, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement, *European Heart Journal* (2017) 0, 1-9
- ChPL Vyndaqel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (tafamidis). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_pl.pdf
- CIA 2023** <https://www.cia.gov/the-world-factbook/field/median-age/country-comparison/>
ostatni dostęp: 2024.02.02
- Damy 2019** Damy T, Kristen A, Suhr O, Maurer M, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), *European Heart Journal* (2019) 0, 1-10
- Dispenzieri 2022** Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, et al. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):236. Published 2022 Jun 18.
- Eidostx.com** strona internetowa: <https://eidostx.com/>, Data ostatniego dostępu: 24.04.2023 r
- ESC 2014** Elliott P, Anastasakis A, Borger M, Borggrefe M, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy, *European Heart Journal* (2014) 35, 2733-2779

FDA 2020	Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatments-heart-disease-caused-serious-rare-disease-transthyretin-mediated . Data ostatniego dostępu: 20.04.2024 r
Gawor 2020	Gawor M, Holcman K, Franaszczyk M, i in. Spectrum of transthyretin gene mutations and clinical characteristics of Polish patients with cardiac transthyretin amyloidosis, <i>Cardiology Journal</i> , DOI: 10.5603/CJ.a2020.0104
Gillmore 2017	Gillmore J, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis, <i>European Heart Journal</i> (2017) 0, 1-8
Holcman 2019	Holcman K, Kostkiewicz M, Podolec P, Rubiś P, Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie, <i>Folia Cardiologica</i> 2019, tom 14, nr 6, strony 616-624
Inês 2020	Inês M, Coelho T, Conceição I, Landeiro F, de Carvalho M, Costa J. Societal costs and burden of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. <i>Amyloid</i> . 2020;27(2):89-96.
ISA 2020	International Society of Amyloidosis. https://www.isaamyloidosis.org/about/amyloidosis-the-disease.php . Data ostatniego dostępu: 14.04.2023
JCS 2020	Hiroaki K., Chisato I., Takayuki I., <i>Circulation Journal - JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis</i> , <i>Circ J</i> 2020; 84 : 1610 - 1671, doi: 10.1253/circj.CJ-20-0110
Lane 2019	Lane T, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis, <i>Circulation</i> . 2019;140:16-26
Magliano 2021	Magliano L, Obici L, Sforzini C et al. Psychosocial burden and professional and social support in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) and their relatives in Italy. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 16, 163 (2021).
Maurer 2016	Maurer M, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , vol. 68, no. 2, 2016
Maurer 2017	Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. <i>Circulation</i> . 2017;135(14):1357-77.
Maurer 2019	Maurer M, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis, <i>Circ Heart Fail</i> . 2019;12:e006075
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance/TA696/chapter/1-Recommendations , Data ostatniego dostępu 12.04.2023 r.
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/chapter/recommendations#monitoring_general , Data ostatniego dostępu: 11.04.2023 r.
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
PBI 2020	Poltransplant Biuletyn Informacyjny. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant Nr 1 (29), 2020
PBI 2022	Poltransplant Biuletyn Informacyjny, Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant Nr1 (31), 2022
Puła 2018	Puła B, Dębek S, Jamroziak K, Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz, <i>Varia Medica</i> 2018, tom 2, nr 6, strony 457-461
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

- Ruberg 2012** Ruberg F, Berk J. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-1300
- Rubiś 2018** Rubiś P, Dziewięcka E, Holcman K, Szot W, et al. Nowe metody diagnostyki amyloidozy serca. Seria przypadków amyloidozy transtyretynowej, *Hematologia* 2018, tom 9, nr 3, 254-264
- Stewart 2018** Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers, *Neurol Ther*, June 20, 2018
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016
- Ueda 2019** Ueda M, Sekijima Y, Koike H, I in., Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies, *Journal of the Neurological Sciences*, 2019
- 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)
- Winburn 2019** Winburn I, Ishii T, Sumikawa T, Togo K, Yasunaga H, Estimating the Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in a Large In-Hospital Database in Japan, *Cardiol Ther*, June 7, 2019
- Witteles 2019** Witteles R, Bokhari S, Damy T, Elliott P, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice, *JACC: Heart Failure* vol. 7, no. 8, 2019