



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Vyndaqel (tafamidis)  
w programie lekowym:**

Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu  
amyloidozy transtyretynowej (ICD 10 E85)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.50.2023

Data ukończenia: 21 lutego 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>6MWT</b>	test sześciominutowego chodu
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATTR-CM</b>	kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
<b>ATTRm/v/h</b>	amyloidoza transtyretynowa wrodzona, określana również jako „variant”
<b>ATTRwt</b>	amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego „wild type”, dawniej amyloidoza starcza
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CMAD</b>	mechaniczne urządzenie wspomagające pracę serca
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KCCQ-OS</b>	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall score; wynik całkowity kwestionariusza kardiomiopatii z Kansas
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MegT</b>	megluminian tafamidisu
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>NYHA</b>	skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (New York Heart Association)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSM</b>	ang. propensity score-matching
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38

4.3.	Komentarz Agencji .....	40
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
5.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>60</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	63
6.4.	Komentarz Agencji .....	63
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>69</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>75</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>76</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>78</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.12.2023  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1401.2023.21.DGO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Vyndaqel, Tafamidisum, Kapsułki miękkie, 61 mg, 30, kaps., GTIN: 05415062359426
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD 10 E85)
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

–

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

---

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Ul. Żwirki i Wigury 16 B  
02-092 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.12.2023, znak PLR.4500.1401.2023.21.DGO (data wpływu do AOTMiT 21.12.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vyndaqel, Tafamidisum, Kapsułki miękkie, 61 mg, 30, kaps., GTIN: 05415062359426

we wskazaniu zgodnym z programem lekowym „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD 10 E85)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.01.2024, znak OT.423.1.50.2023.2.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.02.2024 r. pismem z dnia 06.02.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa 2024
- Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza kliniczna. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa 2024.
- Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa 2024.
- Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa 2024.
- Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED] HealthQuest. Warszawa 2024.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Vyndaqel zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Agencji, znak: OT.423.1.50.2023.2.TG z dnia 18.01.2024 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Vyndaqel, Tafamidisum, Kapsułki miękkie, 61 mg, 30, kaps., GTIN: 05415062359426
<b>Kod ATC</b>	N07XX08 (Inne leki działające na układ nerwowy)
<b>Substancja czynna</b>	tafamidis
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Tafamidis jest selektywnym stabilizatorem transtyretyny (TTR). Tafamidis wiąże się z TTR w miejscach wiązania tyroksyny, stabilizując jej tetramer i spowalniając dysocjację do monomerów, będącą etapem limitującym szybkość procesu amyloidogenezy.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD 10 E85)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[Redacted content]
<b>Dawkowanie</b>	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL. Maksymalna dawka tafamidisu wynosi 61 mg podawana raz na dobę. Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL. Zalecana dawka to jedna kapsułka produktu Vyndaqel 61 mg (tafamidisu) podawana doustnie raz na dobę.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również nw.:

- Vyndaqel 20 mg, 30 x 1 kapsułka (pojedyncza dawka)
- Vyndaqel 20 mg, 90 (3 x 30 x 1) kapsulek (pojedyncza dawka) (opakowanie zbiorcze)
- Vyndaqel 61 mg, 90 (3 x 30 x 1) kapsulek (pojedyncza dawka) (opakowanie zbiorcze)

Źródło: ChPL Vyndaqel

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	16.11.2011 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	leczenie dziedzicznej lub typu dzikiego amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM)
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports.PSURs)

Źródło: ChPL Vyndaqel

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Vyndaqel 61 mg był wcześniej oceniany przez AOTMiT 2021 r. (zlecenie 146/2021<sup>1</sup>) w ramach programu lekowego „Leczenie tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10: E85)”. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2021 z dnia 20.12.2021 r.</b></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 tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10: E85)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</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 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>Dowody naukowe</p> <p>Vyndaqel był do tej pory stosowany głównie do leczenia neuropatii w przebiegu amyloidozy. Jego skuteczność w leczeniu ATTR-CM wykazano w wielośrodowym 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>Problem ekonomiczny</p> <p>Szacowana wielkość populacji nowo rozpoznanej wynosi [redacted] (wg. szacunków producenta prognozowana populacja pacjentów leczonych będzie wynosić [redacted]). Jest ona obciążona znacznym błędem, gdyż uwzględnia, częściej rozpoznawaną, amyloidozę łańcuchów lekkich (ALL). [redacted].</p> <p>Przez najbliższe lata ATTR CM będzie rozpoznawana jedynie w ośrodkach wysokospecjalistycznych. [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted].</p> <p>Rekomendacje refundacyjne w innych krajach są rozbieżne (pozytywne: kanadyjska, nowozelandzka; negatywne: brytyjska, w tym NICE, irlandzka i niderlandzka).</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 141/2021 z dnia 23.12.2021 r.</b></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 tafamidem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”, na warunkach zaproponowanych we wniosku.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Podstawowym argumentem przeciwko finansowaniu produktu leczniczego Vyndaqel na zaproponowanych warunkach są wyniki analizy ekonomicznej, zgodnie z którą oszacowana wartość ICUR [redacted] [redacted] próg opłacalności – oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej [redacted].</p>

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7545-zlecenie-146-2021>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<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 [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] 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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

--	--

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wnioskowanego wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

W kwestii [redacted] należy mieć na uwadze, że w piśmie wnioskodawcy z dnia 6 lutego 2024 r., stanowiącego odpowiedź na niespełnienie wymagań minimalnych zgodnych z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r., wnioskodawca [redacted]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rozpoznanie amyloidozy, rozumianej jako kod główny E85, zgodnie z klasyfikacją jest to stan chorobowy przebiegający z odkładaniem amyloidu (z wyłączeniem ch. Alzheimerera):

- E85.0 – nieneuropatyczna dziedziczno-rodzinna amyloidoza (wrodzona, genetyczna), obejmująca stany takie jak: rodzinna gorączka śródziemnomorska oraz dziedziczna nefropatia amyloidowa;
- E85.1 – neuropatyczna amyloidoza dziedziczno-rodzinna obejmująca stan polineuropatii amyloidowej (wariant portugalski);
- E85.2 – amyloidoza dziedziczno-rodzinna, nieokreślona;
- E85.3 – wtórna amyloidoza układowa obejmująca amyloidozę związaną z hemodializą;
- E85.4 – amyloidoza ograniczona narządami, określana również jako zlokalizowana amyloidoza;
- E85.8 – inna amyloidoza;
- E85.9 – amyloidoza, nieokreślona.

Kod I43 jest przeznaczony do określenia kardiomiopatii w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej, w klasyfikacji została ujęta m.in. I43.1 – kardiomiopatia w chorobach metabolicznych, obejmująca stan amyloidozy serca.

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

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

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

fenotypu kardiomiopatii przerostowej (HCM, hypertrophic cardiomyopathy) lub kardiomiopatii restrykcyjnej (RCM, ang. restrictive cardiomyopathy).

*Holcman 2019, Szczeklik 2021*

### **Obraz kliniczny i rokowanie**

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

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

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

*Źródła: AHA 2020, Szczeklik 2021, amoloidoza.edu.pl, Stern 2021*

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

### **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Andrzeja Surdackiego (Konsultant wojewódzki w dz. kardiologii) „wg wytycznych ESC z 2021 roku, amyloidoza ATTR typu dzikiego (stanowiąca >90% przypadków amyloidozy ATTR), może występować u 6%–16% wszystkich pacjentów w wieku powyżej 65 lat z niewyjaśnionym przerostem lewej komory lub niewydolnością serca z zachowaną EF w momencie hospitalizacji lub z ciężką stenozą aortalną poddawanych wymianie zastawki aortalnej [...]”.

Na podstawie danych pozyskanych z bazy NFZ SWIAD, w okresie 2014 – 2023 zidentyfikowano 207 pacjentów z jednoczesnym rozpoznaniem wg ICD-10 E85 (amyloidoza) i I42/I32 (kardiomiopatia). Tak zdefiniowaną kodami ICD-10 populację można uznać za potencjalnie odpowiadającą populacji docelowej.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence – <https://www.nice.org.uk>;
- European Society of Cardiology (ESC) - <https://www.escardio.org/>;
- American College of Cardiology (ACC) - <https://www.acc.org/>;
- American Heart Association (AHA) - <https://www.heart.org/>;
- Japan Circulation Society (JCS) - <https://www.j-circ.or.jp/english/>;
- Google Scholar – <https://www.scholar.google.com>;
- TRIP Database - <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 07.04.2023 r. – wyniki przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 6 APD).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie uzupełniające w dniu 19.01.2024 r. z zastosowaniem słów kluczowych: *cardiac amyloidosis*, *TTR amyloidosis*, *tafamidis* w dodatkowych bazach informacji medycznych. Odnaleziono 4 publikacje: ACC 2023, PTK 2023, ESC 2023, WHF 2023, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opisano wyłącznie wytyczne dotyczące terapii kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy serca.

Zgodnie z konsensusem eksperckim ACC 2023 (brak informacji o sile rekomendacji/dowodów) lekiem zalecanym w kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy serca jest tafamidis, równocześnie wskazano na istotny roczny koszt terapii (225 tys. dolarów za rok terapii), a także problem z określeniem populacji, która skorzysta z terapii (np. chorzy z NYHA IV lub pacjenci w wieku 90+). W konsensusie podkreślono również, iż tafamidis powinien być lekiem pierwszej linii, u części chorych możliwe jest stosowanie substancji diflunisal – który w badaniu klinicznym u chorych z ATTR w przebiegu polineuropatii wykazał skuteczność w porównaniu z placebo w zakresie spowolnienia progresji neurologicznej, a także (na podstawie danych retrospektywnych), że może wydłużać czas przeżycia u chorych z ATTR-CM (koszt miesięczny wskazano na ok. 25-50 dolarów).

W przypadku wytycznych ESC 2023 wskazano, iż ATTRwt jest aktualnie najczęstszą formą amyloidozy serca. Jak wskazano w publikacji stabilizacja transtyretyny jest podstawą leczenia amyloidozy serca – wskazano tafamidis jako najbardziej skuteczną metodę leczenia u chorych z NYHA I-II.

W stanowisku PTK 2023 wskazano na możliwość stosowania w populacji docelowej tafamidisu, jako opcje alternatywne przedstawiono technologie aktualnie oceniane w badaniach klinicznych lub które nie mają zarejestrowanego wskazania w leczeniu ATTR-CM.

Stanowisko WHF 2023 prezentuje konsensus międzynarodowy leczenia amyloidozy serca. W stanowisku na pierwszym miejscu przedstawiono konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do terapii chorych z ATTR-CM. Zaleca się stosowanie tafamidisu jako leku zarejestrowanego we wskazaniu, natomiast w stanowisku przedstawiono szereg technologii będących w trakcie zaawansowanych badań u chorych z ATTR-CM lub z dowodami skuteczności w podobnym problemie zdrowotnym (amyloidozie z polineuropatią).



Odnalezione stanowiska ograniczone są metodycznie ze względu na brak szczegółowej informacji w zakresie opisu siły rekomendacji i określenia siły dowodów naukowych. Jednocześnie w stanowiskach przedstawiono szeroki opis bibliograficzny, zbliżony między przedstawionymi stanowiskami. W wytycznych ESC 2023 przedstawiono szczegółowy opis siły rekomendacji i siły dowodów naukowych stanowiących podstawę rekomendacji.



Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

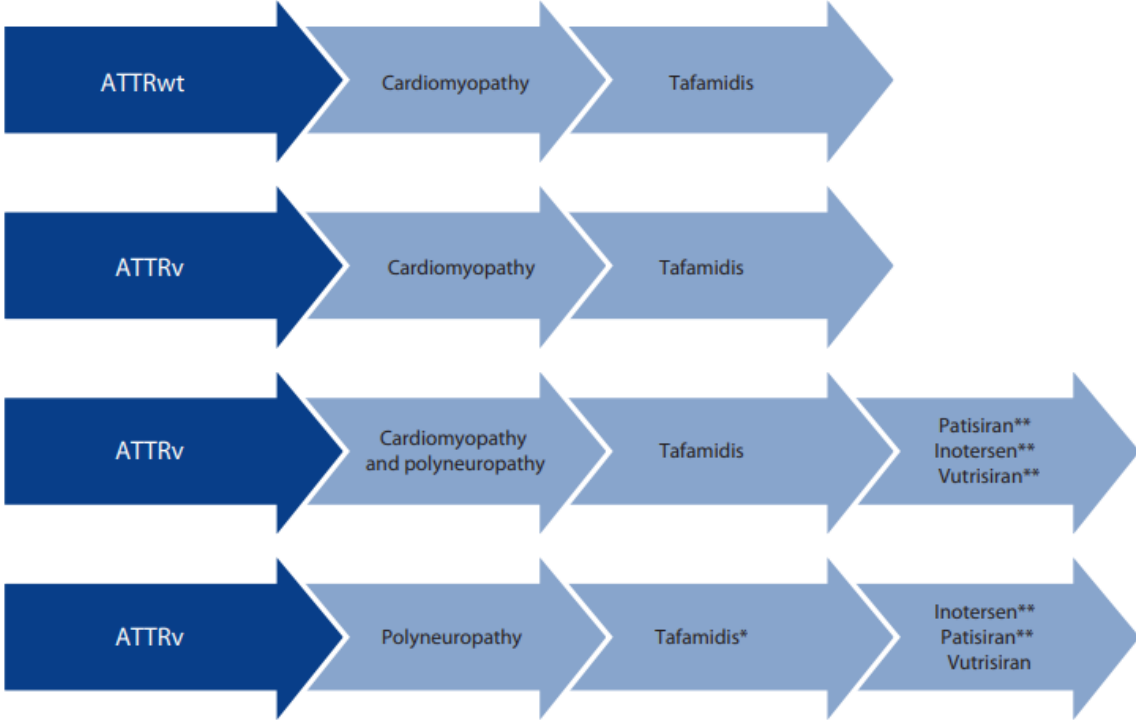
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>American College of Cardiology (ACC 2023)</b> (amerykańskie) Autorzy publikacji wykazali szereg konfliktów interesów, w tym 8 spośród 23 osób z podmiotem odpowiedzialnym (Pfizer)</p>	<p>Wytyczne stanowią ogólny konsensus wielodyscyplinarnej opieki nad chorymi z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy. Ogólny schemat rozpoznawania i leczenia amyloidozy serca przedstawiono poniżej.</p> <p><b>Heart failure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARNI/ACE inhibitor/ARB, BB may worsen restrictive physiology</li> <li>• MRA and SGLT2i may be considered</li> <li>• Loop + thiazide diuretic agents</li> <li>• Heart transplant in select advanced patients</li> <li>• Palliative care</li> </ul> <p><b>Heart failure notes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GDMT less well-tolerated than in traditional HFrEF</li> <li>• Narrow window of euvolemia</li> </ul> <p><b>Arrhythmias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrial fibrillation: rate/rhythm + anticoagulation</li> <li>• PPM for heart block</li> <li>• ICD for VT/aborted SCD</li> <li>• CRT if PPM-dependent?</li> </ul> <p><b>Anticoagulation indicated in AF regardless of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score</b></p> <p><b>Confirmed amyloidosis</b></p> <p><b>Disease-modifying therapies</b></p> <p><b>ATTRwt-CM</b></p> <p><b>Tafamidis</b></p> <p><b>ATTRv-CM</b></p> <p><b>Cardiomyopathy</b></p> <p><b>Tafamidis</b></p> <p><b>Neuropathy</b></p> <p><b>TTR silencer therapy in collaboration with neurologist</b></p> <p><b>AL-CM</b></p> <p><b>Plasma-cell-directed in collaboration with hematologist (see Figure 12)</b></p> <p><b>Heart failure notes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complex authorization process for tafamidis with potentially high copayments</li> <li>• Avoid prescribing to patients who are too well (preclinical) or too sick (NYHA class IV) to benefit</li> </ul> <p>AF = atrial fibrillation; ARNI/ACE inhibitor/ARB = renin-angiotensin system inhibitors; AL-CM = amyloid monoclonal immunoglobulin light chain; ATTR = amyloid transthyretin; ATTRv-CM = variant transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTRwt-CM = wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy; BB = beta-blocker; CRT = cardiac resynchronization therapy; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; GDMT = guideline-directed medical therapy; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; MRA = mineralocorticoid receptor antagonists; NYHA = New York Heart Association; PPM = permanent pacemaker; SCD = sudden cardiac death; SGLT2i = sodium glucose cotransporter 2 inhibitor; TTR = transthyretin; VT = ventricular tachycardia.</p> <p><b>Rysunek 1. Schemat diagnostyki i leczenia kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy (ACC 2023)</b></p> <p><u>Siła zaleceń</u> – nie wskazano; <u>Jakość dowodów</u> – nie oceniano. <u>Źródło finansowania</u> - brak informacji</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>European Society of Cardiology (ESC 2023) (europejskie) Finansowanie – ESC</p>	<p>Głównym celem leczenia amyloidozy serca jest leczenie i prewencja komplikacji, a także zatrzymanie lub opóźnienie akumulacji amyloidu z zastosowaniem terapii. W wytycznych wskazano, że typowa terapia niewydolności serca nie znajduje zastosowania ze względu na słabą tolerancję (z wyjątkiem diuretyków). W przypadku chorych z amyloidozą serca w przebiegu kardiomiopatii zaleca się stabilizację i redukcję poziomu TTR (wskazano na tafamidis jako lek obniżający ryzyko zgonu i hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych).</p> <div data-bbox="488 352 1615 1321" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center; background-color: #e6e6fa; border-radius: 15px; padding: 5px;">Signs and symptoms, ECG, ECHO, or CMR suggestive of cardiac amyloidosis</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin: 10px 0;"> <div style="text-align: center;">  <p>99mTc-DPD/PYP/HMDP scintigraphy with SPECT</p> </div> <div style="font-size: 2em; margin: 0 10px;">+</div> <div style="text-align: center;">  <p>Haematologic tests (serum free light chain quantification and serum and urine immunofixation)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="width: 22%;"> <p style="background-color: #add8e6; padding: 5px;">Scintigraphy grade 0 Haematologic tests -</p> <p style="background-color: #add8e6; padding: 5px; text-align: center;">AL/ATTR cardiac amyloidosis unlikely</p> <p style="background-color: #add8e6; padding: 5px; text-align: center;">If suspicion persists consider repeat CMR followed by biopsy</p> </div> <div style="width: 22%;"> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px;">Scintigraphy grade 1-3 Haematologic tests -</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">Grade 2-3</p> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">Cardiac ATTR amyloidosis</p> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">TTR genetic testing ATTRwt/ATTRv</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">Grade 1</p> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">Histological confirmation (cardiac/extracardiac) to diagnose</p> </div> </div> </div> <div style="width: 22%;"> <p style="background-color: #add8e6; padding: 5px;">Scintigraphy grade 0 Haematologic tests +</p> <p style="background-color: #add8e6; padding: 5px; text-align: center;">Amyloidosis unlikely</p> </div> <div style="width: 22%;"> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px;">Scintigraphy grade 1-3 Haematologic tests +</p> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">Histological confirmation (usually cardiac) to subtype</p> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center; font-size: 0.8em;">AL amyloidosis?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="background-color: #add8e6; padding: 5px; text-align: center;">CMR -</p> <p style="background-color: #add8e6; padding: 5px; text-align: center;">Amyloidosis unlikely</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">CMR + or inconclusive</p> <p style="background-color: #d8bfd8; padding: 5px; text-align: center;">Histological confirmation (cardiac/extracardiac) to diagnose</p> </div> </div> </div> </div>

Rysunek 2. Schemat rozpoznawania i typu amyloidozy (ESC 2023)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W zakresie rekomendacji z określoną klasą i poziomem dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scyntygrafia z zastosowaniem DPD/PYP/HMDP jest rekomendowana u chorych z podejrzeniem amyloidozy serca związanej z ATTR (IB);</li> <li>• Zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów w celu obniżenia ryzyka udaru lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, o ile nie jest przeciwwskazane (IB);</li> <li>• Zaleca się podejmowania wysiłku – od małego do średniego obciążenia u wszystkich chorych z kardiomiopatią (IA)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji: I – dowody lub stanowisko, że leczenie lub podejmowane działanie generuje benefit, jest efektywne;</i></p> <p><i>Poziom dowodów: A – oparte o metaanalizy lub kilka badań randomizowanych, B – dane z jednego badania randomizowanego lub dużych badań nierandomizowanych., C – konsensus ekspercki, dane z rejestrów, badań retrospektywnych lub o małej próbie.</i></p> <p><i>Konflikt interesów – autorzy zgłosili konflikty interesów,</i></p> <p><i>Skróty: DPD - 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid, PYP – pyrophosphate; HMDP - hydroxymethylene diphosphonate</i></p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Kardiologiczne</b>  <b>PTK 2023</b>  <b>(Polska)</b></p> <p><i>Autorzy zadeklarowali szereg konfliktów interesu, w tym wszyscy autorzy (14) zadeklarowali konflikt interesów z podmiotem odpowiedzialnym</i></p>	<p>Ogólny schemat rozpoznawania i leczenia amyloidozy serca przedstawiono poniżej.</p> <p><b>Rysunek 3. Schemat diagnostyczny amyloidozy serca (PTK 2023)</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W wytycznych zaproponowano przebieg terapii u chorych z ATTR-CM, który przedstawiono schematem poniżej.</p>  <pre> graph LR     A1[ATTRwt] --&gt; B1[Cardiomyopathy]     B1 --&gt; C1[Tafamidis]     A2[ATTRv] --&gt; B2[Cardiomyopathy]     B2 --&gt; C2[Tafamidis]     A3[ATTRv] --&gt; B3[Cardiomyopathy and polyneuropathy]     B3 --&gt; C3[Tafamidis]     C3 --&gt; D3[Patisiran** Inotersen** Vutrisiran**]     A4[ATTRv] --&gt; B4[Polyneuropathy]     B4 --&gt; C4[Tafamidis*]     C4 --&gt; D4[Inotersen** Patisiran** Vutrisiran]     </pre>
	<p><b>Rysunek 4. Schemat terapii konsekwencji amyloidozy serca (PTK 2023)</b>                  * ATTRv z polineuropatią stopnia 1 u dorosłych, ** ATTRv z polineuropatią stopnia 1-2 u dorosłych</p> <p>Wskazano, że istnieją trzy opcje terapeutyczne ATTR-CM, których celem jest zatrzymanie syntezy TTR w wątrobie, stabilizacja krążących w organizmie tetramerów TTR oraz degradacja zwłóknień amyloidowych w sercu. Aktualnie jedynym zarejestrowanym w UE jest tafamidis, który wykazał skuteczność w badaniach klinicznych.</p> <p>W wytycznych wskazano również na diflunisal (NSAID stabilizujący tetrametry TTR <i>in vitro</i>). Lek nie ma jednak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce. Wskazano również na acoramidis (AG10), aczkolwiek badanie fazy 3 jest w trakcie. Pozostałe leki aktualnie nie posiadają dowodów na skuteczność w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy serca (wykazały skuteczność w polineuropatii).</p> <p>Spośród leków terapii objawowej wskazuje się na diuretyki i blokery receptora aldosteronowego. U chorych z migotaniem przedsionków można stosować beta-blokery w niskich dawkach, jednakże pacjentów tych należy monitorować. Przepięcie serca lub serca i wątroby powinno być rozważone w zależności od stanu klinicznego. Zaleca się równocześnie leczenie przeciwwzakrzepowe antagonistami witaminy K (warfaryna, acenokumarol( i nowymi doustnymi antykoagulantami (apiksaban, rywaroksaban, dabigatran)</p> <p><i>Poziom dowodów, siła rekomendacji: brak.</i>  <i>Źródło finansowania: brak</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>World Heart Federation</b> <b>WTF 2023</b> <b>(międzynarodowe)</b> <i>Autorzy wytycznych zadeklarowali szereg konfliktów interesu, w tym 10 spośród 19 konflikt z podmiotem odpowiedzialnym (Pfizer)</i></p>	<p><b>Wytyczne stanowią międzynarodowy konsensus leczenia amyloidozy transtyretynowej.</b> Jak wskazano w wytycznych: leczenie ATTR-CM musi być kompleksowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie objawów sercowo-naczyniowych i obciążeń: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niewydolność serca</li> <li>○ Arytmie;</li> <li>○ Zakrzepica;</li> <li>○ Hipotensja ortostatyczna;</li> <li>○ Korekcja ścian naczyń krwionośnych (stenty);</li> <li>○ Przeszczepienie serca (inne środki związane z zaawansowaną niewydolnością serca)</li> </ul> </li> <li>• Leczenie przyczynowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stabilizatory transtyretyny;</li> <li>○ Zagłuszacze transtyretyny;</li> <li>○ Inne (terapię genetyczne lub niegenetyczne);</li> </ul> </li> <li>• Leczenie wspierające terapię: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ćwiczenia fizyczne;</li> <li>○ Dieta;</li> <li>○ Szczepienia;</li> <li>○ Indywidualizacja leczenia pacjenta (wsparcie fizyczne i psychologiczne terapii).</li> </ul> </li> </ul> <p>W zakresie terapii ukierunkowanej na ATTR w pierwszej kolejności wskazuje się na tafamidis, spośród innych leków stabilizujących poziom transtyretyny wskazano dodatkowo na trwające badanie leku AG10 (acoramidis), a także diflunisal – jednocześnie wskazując na brak rejestracji leku we wskazaniach związanych z ATTR. Spośród leków zagłuszających wskazano na patisiran (badanie APOLLO-B), vutrisiran (badanie HELIOS-B), inotersen (aktualnie zarejestrowany w ATTR z neuropatią), eplontersen (badanie CARDIO-TTRansform) – badanie w trakcie (wskazano na zakończenie w roku 2025), a także technologię modyfikacji genetycznej (CRISPR/Cas9). W grupie pozostałych technologii wskazano na możliwość stosowania kombinacji dokstycylina + kwas tauroursodeoksycholowy jako leczenia zmniejszającego objętość amyloidu w organie.</p> <p><i>Poziom dowodów, siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania – Pfizer, Alnylam i AstraZeneca</i></p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź od eksperta dot. ocenianej technologii. W poniższej tabeli przedstawiono syntetyczne zestawienie przesłanej odpowiedzi.

**Tabela 6. Zestawienie najistotniejszych kwestii poruszonych w stanowisku eksperckim**  
Treść zapisana kursywą stanowi cytowanie, natomiast zwykłą czcionką – opracowanie Agencji

Wyszczególnienie	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant wojewódzki w dz. kardiologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Wielkość populacji aktualnej i w której technologia byłaby refundowana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualna - <i>Brak wiarygodnych kompleksowych danych</i></li> <li>• W której technologia byłaby refundowana – <i>ok. 50-80% (ocena własna)</i></li> </ul>
Istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca</i></li> <li>• <i>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</i></li> </ul>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zmniejszenie stopnia duszności wysiłkowej o 1 klasę NYHA</i></li> <li>• <i>Uniknięcie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych</i></li> </ul>
Technologie opcjonalne	<p>W przypadku <u>objawowej niewydolności serca</u>: standardowe postępowanie farmakologiczne obejmujące głównie diuretyki przy objawach zastoju, antagonistów receptora aldosteronowego oraz leczenie przeciwkrzepliwie przy migotaniu przedsionków (<i>niezależnie od wskaźnika ryzyka wg skali CHA2DS2-VASc</i>). Pozostałe leki stosowane w niewydolności serca (ACEI, ARB, ARNI i beta-blokery) mają ograniczone zastosowanie i zalecane jest raczej ich unikanie w kardiomiopatii amyloidowej z uwagi na ryzyko hipotonii wobec często współistniejącej neuropatii układu autonomicznego. Z kolei digoksyna oraz blokery kanału wapniowego wiążą się z amyloidem, co predysponuje do działań niepożądanych również tych leków. (...) nie są mi znane wiarygodne kompleksowe dane na temat odsetka pacjentów z niewydolnością serca na podłożu kardiomiopatii amyloidowej, stosujących poszczególne rodzaje farmakoterapii.</p>
Problemy z aktualnym leczeniem	<p><i>W przeciwieństwie do tafamidisu dotychczasowe postępowanie (czyli tradycyjna farmakoterapia niewydolności serca – zresztą bardzo ograniczona z przyczyn wymienionych powyżej) nie jest ukierunkowane na przyczynę choroby, gdyż jedynie tafamidis powoduje stabilizację transtyreliny i zmniejszenie jej wytwarzania.</i></p>
Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację	<p><i>Poprawa dostępu do scyntygrafii serca z użyciem dedykowanych znaczników znakowanych radioizotopem technetu (99mTc-DPD, 99mTc-PYP lub 99mTc-HMDP), co znacząco przyspieszyłoby kwalifikację do programu leczenia tafamidisem.</i></p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p><i>Czynnikiem ograniczającym dostęp do programu lekowego może być konieczność wykonania zarówno scyntygrafii serca jak i badań genetycznych celem kwalifikacji do programu. W mojej opinii badanie scyntygraficzne może być wystarczające do rozpoznania ATTR, o ile u chorego z typowym obrazem wskazującym na kardiomiopatię amyloidową (w echokardiografii lub badaniu serca metodą rezonansu magnetycznego) zostanie stwierdzony sercowy wychwyty jednego z w/wym. dedykowanych znaczników w stopniu 2 lub 3 przy prawidłowych wynikach badań hematologicznych (wymienionych jako jedno z kryteriów kwalifikujących do programu lekowego)</i></p>
Możliwość nadużyć/ niewłaściwego stosowania ocenianej technologii	<p><i>Nie potrafię wskazać takich sytuacji w mojej ocenie</i></p>
Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać	<p><i>W badaniu ATTR-ACT korzystniejszy efekt w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych obserwowano u leczonych tafamidisem chorych z ATTR typu dzikiego (większość pacjentów)</i></p>
Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<p><i>Nie potrafię wskazać takich sytuacji przy zachowaniu wnioskowanych kryteriów kwalifikacji do programu (wyłączono chorych w stopniu NYHA III zgodnie z wynikami badania ATTR-ACT).</i></p>

Kluczowe przyczyny, dla których technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	<p><i>W badaniu ATTR-ACT u chorych leczonych tafamidem stwierdzono poprawę wydolności wysiłkowej i jakości życia, redukcję ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, a przy dłuższej obserwacji (&gt;18 miesięcy) także spadek śmiertelności (Maurer i wsp.: Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. New England. Journal of Medicine 2018;379:1007–1016).</i></p> <p><i>W przeciwieństwie do tafamidisu dotychczasowe postępowanie (czyli tradycyjna farmakoterapia niewydolności serca – zresztą bardzo ograniczona z przyczyn wymienionych powyżej) nie jest ukierunkowane na przyczynę choroby, gdyż jedynie tafamidis powoduje stabilizację transtyretyny i zmniejszenie jej wytwarzania.</i></p>
--	---

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

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

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo	<p>„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.</p> <p>Według zebranych wytycznych, obecnie podstawą leczenia kardiomiopatii w przebiegu ATTR-CM jest leczenie objawowe niewydolności serca. Oceniana interwencja jest więc jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w badanym wskazaniu.</p> <p>W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla tafamidisu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla tafamidisu w praktyce klinicznej jest <b>placebo</b>. Wybór placebo jako komparatora został uznany za poprawnie zdefiniowany i zaakceptowany przez AOTMiT podczas procesu oceny poprzedniego wniosku o refundację tafamidisu w tym samym wskazaniu.”</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

#### Opinia ankietowanego przez Agencję eksperta:

#### Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki - Konsultant wojewódzki w dz. kardiologii

„Jeżeli u chorego z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR) wystąpią objawy niewydolności serca, stosuje się wówczas standardowe postępowanie farmakologiczne obejmujące głównie diuretyki przy objawach zastoju, antagonistów receptora aldosteronowego oraz leczenie przeciwkrzepliwe przy migotaniu przedsionków (niezależnie od wskaźnika ryzyka wg skali CHA2DS2-VASc). Pozostałe leki stosowane w niewydolności serca (ACEI, ARB, ARNI i beta-blokery) mają ograniczone zastosowanie i zalecane jest raczej ich unikanie w kardiomiopatii amyloidowej z uwagi na ryzyko hipotonii wobec często współistniejącej neuropatii układu autonomicznego. Z kolei digoksyna oraz blokery kanału wapniowego wiążą się z amyloidem, co predysponuje do działań niepożądanych również tych leków. Reasumując, arsenał aktualny terapeutyczny jest wybitnie ograniczony u chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Natomiast nie są mi znane wiarygodne kompleksowe dane na temat odsetka pacjentów z niewydolnością serca na podłożu kardiomiopatii amyloidowej, stosujących poszczególne rodzaje farmakoterapii.”

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy cierpiący na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM)	-	Brak uwag
Interwencja	tafamidis (Vyndaqel®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) (Do przeglądu włączano badania stosując rozszerzone kryteria wyszukiwania. Włączano badania bez względu na wiek pacjentów, typ ATTR-CM oraz w dawce innej niż zalecana w analizowanym wskazaniu. Wynika to z oczekiwanej dostępności i specyfiki badań)	-	Brak uwag
Komparatory	placebo	-	Brak uwag
Punkty końcowe	w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: - zgon z dowolnej przyczyny, - częstotliwość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, - zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu, - zmiana wyniku KCCQ-OS, - zdarzenie niepożądane.	-	Brak uwag
Typ badań	opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe: • do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne, • do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, • do analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe;	- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, - listy do redakcji, - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, - badania oceniające stosowanie tafamidisu w dawce i sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego; • doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych; • brak publikacji pełnotekstowej; • typ publikacji: - opracowania wtórne, - protokoły badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).	Brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji, - publikacja w języku polskim lub angielskim.	-	Brak uwag

Dodatkowo w AKL zrobiono odrębny przegląd opracowań wtórnych dla interwencji. Metodę tego przeglądu wraz z kryteriami selekcji przedstawiono w rozdziale 2.1 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Cochrane Library, EMBASE (Elsevier). Jako datę wyszukiwania podano 8 kwietnia 2020 r. z ostatnią aktualizacją 23 stycznia 2024 r.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz typu publikacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.01.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, w Agencji odnaleziono publikacje opublikowane przed datą złożenia wniosku:

- Elliott P, et al. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. *European Journal of Heart Failure* 2023, 25(11):2060-2064 <https://doi.org/10.1002/ehf.2974>
- Ghoneem A, et al. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Current Problems in Cardiology*, June 2023;48(6):101667. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101667>
- Takashio S, et al. Clinical characteristics, outcome, and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Failure* 2023, 10(4): 2319-2329. First published: 18 April 2023. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14380>
- Pavia PG, et al. Efficacy Of Tafamidis In Patients 80 Years And Older With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy In ATTR-ACT. *Journal Of The American College Of Cardiology* 2023, March 5, 2023, 81.8\_Supplement: 337-337.
- Sperry BW, et al. Association of Tafamidis With Health Status in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8(3):275-280. February 1, 2023; doi: 10.1001/jamacardio.2022.5251
- Wang J et al. Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* 2023, 63: 102172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102172>

oraz opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- Bampatsias D et al. Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy in Greece: Clinical Insights from the National Referral Center. *Hellenic Journal of Cardiology* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.09.019>
- Campbell CM, et al. Targeted Therapeutics for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy *American Journal of Therapeutics* 2023;30(5): E447-E453.
- Garcia-Pavia Pet al. Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. *JACC Heart Fail* 2024;12(1):150-160

Wnioskodawca uwzględnił większość tych publikacji w ramach uzupełnienia analizy klinicznej, poza publikacjami Pavia oraz Bampatsias z 2023 roku, dla których przedstawiono stosowne powody wykluczenia.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu prac wtórnych do AKL wnioskodawcy włączono osiem opracowań wtórnych i trzy raporty HTA.

Większość z odnalezionych przeglądów były analizami jakościowymi, bez możliwości meta-analizowania danych, a ponadto wszystkie włączone przeglądy systematyczne uzyskały krytycznie niską ocenę wiarygodności, ponieważ spełniały więcej niż jeden punkt w domenach krytycznych. Mając na uwadze niską wartość dowodową odstąpiono od przedstawiania odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych w ramach AWA.

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

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

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy uwzględniono dwa badania skuteczności praktycznej – Ghoneem 2023 i Takashio 2023.

Ze względu na cele oraz analizę charakterystyki włączonych badań analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu w ramach AWA wyników badania **ATTR-ACT** wraz z zasadnymi do uwzględnienia wynikami fazy **ATTR-ACT LTE** oraz stanowiących podstawę do uznania biorównoważności między tafamidisem oraz megluminianem tafamidisu **Lockwood 2020**. Przedstawiono również badania skuteczności praktycznej – **Ghoneem 2023** i **Lockwood 2023**.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ATTR-ACT</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer, Inc.	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy Liczba ośrodków: 48 ośrodków w 13 krajach Liczba ramion: 3 Randomizacja: 2:1:2 Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: superiority Interwencja: megluminian tafamidisu 20 mg megluminian tafamidisu 80 mg PLC Okres obserwacji: 30 miesięcy dodatkowe 60 miesięcy w ramach LTE	Kryteria włączenia: – wiek: 18-90 lat; – kardiomiopatia w przebiegu ATTRwt lub ATTRm potwierdzona obecnością złogów amyloidowych w analizie próbek biopsyjnych; – zajęcie serca potwierdzone za pomocą echokardiografii grubość przegrody międzykomorowej przekraczająca 12 mm; – niewydolność serca (HF) w wywiadzie, z co najmniej jedną hospitalizacją lub klinicznymi objawami HF (bez hospitalizacji) objawiającymi się przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami przeciążenia objętościowego lub podwyższonymi ciśnieniami wewnątrzsercowymi (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, duszność lub objawy przedmiotowe zastoiny płuc na zdjęciu rentgenowskim lub osłuchiwaniu, obrzęki obwodowe), które wymagały/wymagają leczenia lekiem moczopędnym w celu poprawy; – NT-proBNP $\geq$ 600 pg na mililitr, – 6MWT przekraczający 100 m. Kryteria wykluczenia (wybrane): – niewydolność serca o podłożu innym niż ATTR- CM; – niewydolność klasy IV w skali NYHA; – przeszczep wątroby lub serca; – wszczepione urządzenie wspomagające pracę serca; – Obecność pierwotnej amyloidozy. Liczba pacjentów: Tafamidis: 264 (MegT 20 mg: 88, MegT 80 mg: 176) PLC: 177	Pierwszorzędowy: – hierarchiczna ocena zgonów z dowolnej przyczyny i częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych Drugorzędowy: – zgony z dowolnej przyczyny, – hospitalizacja z przyczyn sercowo- naczyniowych. – zmiany wyniku podstawowego w 6MWT, – zmiana wyniku KCCQ- OS

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz badań skuteczności praktycznej (Ghoneem 2023 i Takashio 2023) znajduje się w rozdziale 22. (Aneks 8.) AKL wnioskodawcy. Badanie Lockwood 2020 stanowiące podstawę do uznania biorównoważności między tafamidisem oraz megluminianem tafamidisu zostało opisane w rozdziale 25. (Aneks 11.) AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych badań włączonych przez dwóch niezależnie pracujących analityków, w przypadku wątpliwości dyskutowano z do osiągnięcia konsensusu. Oceny dokonano za pomocą jednolitych formularzy zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu

systematycznego zaproponowaną przez Cochrane dla badania RCT. Dla przeglądów systematycznych użyto formularza opartego na skali AMSTAR 2 oraz dla badań skuteczności praktycznej za pomocą skali NICE.

Wyniki oceny jakości badania RCT wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy**

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

W związku z wysokim ryzykiem związanym z brakiem zaślepienia oceny efektów oraz z różnicą w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami >10%, oceniono, że badanie charakteryzuje się ogólnym wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Metodologicznie jakość badania ATTR-ACT została przeprowadzona przez wnioskodawcę w sposób prawidłowy, Agencja podzielając ocenę niskiej jakości wiarygodności przeprowadzonego badania.

Badania skuteczności praktycznej Takashio 2023 i Ghoneem 2023 w skali NICE oceniono na 5 pkt - ocena została przeprowadzona w sposób prawidłowy (szczegółowa ocena znajduje się w tabeli 21 str. 60 AKL wnioskodawcy).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„(...) ograniczeniem jest wysokie ryzyko błędu badania, co wynika z braku zaślepienia oceny efektów.”

„Kolejnym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ATTR-ACT. W badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 80 mg megluminianu tafamidisu, 20 mg megluminianu tafamidisu lub placebo (w stosunku 2:1:2). Wyniki analizy dla megluminianu tafamidisu przedstawiono łącznie dla obu dawek, co może wpływać na jakość wyników skuteczności, ze względu na przyjmowanie przez część pacjentów dawki niższej niż zalecana w analizowanym wskazaniu (61 mg tafamidisu odpowiadającego 80 mg meglutaminianu tafamidisu, por. rozdz. 25).”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

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

Badania skuteczności praktycznej również związane są z ograniczeniami. Wśród głównych czynników można wymienić m.in. retrospektywny charakter badań, ocena punktów końcowych w krótkim okresie leczenia, rozbieżności w charakterystyce populacji (m.in. Ghoneem 2023 – pacjenci tylko z dzikim typem ATTR-CM, Takashio 2023 – ).

### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Głównym ograniczeniem analizy jest brak alternatywnej metody leczenia pacjentów z ATTR-CM. Porównanie bezpośrednie megluminianu tafamidisu było możliwe jedynie z placebo (badanie ATTR-ACT). Mimo braku dostępnej praktyki lekarskiej, innej niż leczenie objawowe niewydolności serca, uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędkowych punktów końcowych.”

„Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie

odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym tafamidis lub megluminian tafamidisu porównywano by do komparatora innego niż placebo).”

„Szczególnym ograniczeniem jest niezgodność populacji przedstawionej w PICOS, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria programu a populacją, dla której prezentowane są wyniki w badaniu ATTR-ACT. Wynika to z ograniczeń związanych z dostępnością i specyfiką badań.”

„Przytaczane badania i publikacje w głównej mierze dotyczą leczenia pacjentów z zastosowaniem megluminianu tafamidisu w dawkach 20 mg lub 80 mg lub łącznie, podczas gdy wnioskowaną interwencją jest tafamidis w dawce 61 mg. Jednak, jak dowiedziono w otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, krzyżowym badaniu Lockwood 2020 do-tyczącym biorównoważności tych preparatów tafamidisu w dawce 61 mg odpowiada 80 mg megluminianu tafamidisu, a dodatkowo stanowi wygodniejszą opcję dawkowania dla pacjentów z ATTR-CM (jedna kapsułka tafamidisu w dawce 61 mg vs. megluminian tafamidisu w postaci 4 kapsułek po 20 mg).”

„Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa tafamidisu. ATTR-CM jest chorobą rzadką, a zatem ograniczona populacja chorych oraz diagnostyka w zakresie wskazania dostarczają trudności w zebraniu grupy badanej, co może przekładać się na liczbę dostępnych publikacji. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie porównujące bezpośrednio terapię megluminianem tafamidisu z placebo. Jest to badanie ATTR-ACT obejmujące populację 441 pacjentów. Mimo jednego badania oraz braku możliwości przeprowadzenia metaanalizy uzyskano istotność statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności eksperymentalnej leku.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

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

Uwagę zwraca brak odniesienia się przez wnioskodawcę do istotności klinicznej prezentowanych wyników, szczególnie dla testu 6MWT oraz wyniku uzyskanego w KCCQ-OS.

W badaniu ATTR-ACT nie sprecyzowano jak wyglądało wcześniejsze leczenie, w szczególności przyjmowanie przez pacjentów terapii wykazujących interakcje farmakologiczne z megluminianem tafamidisu lub wolnymi kwasami tafamidisu.

Kolejnym ograniczeniem jest obciążenie chorobami współistniejącymi u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Dokumentacja badania ATTR-ACT precyzuje, że pacjenci z niewydolnością nerek wymagającej dializoterapii, pacjenci z poważnym niedożywieniem nie byli kwalifikowani do leczenia, nie precyzowano czym mogły być „inne poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego preparatu”. Mając na uwadze powyższe Agencja wskazuje, że zastosowanie wnioskowanej technologii może być problematyczne w populacji docelowej wskazanej we wniosku.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

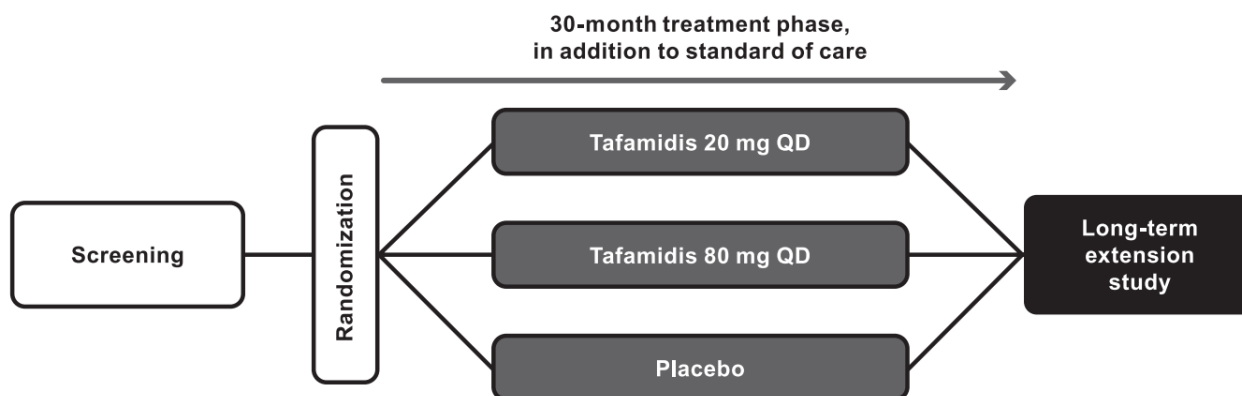
#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

##### **ATTR-ACT**

##### **Metodologia**

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

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



Rysunek 5. Plan badania ATTR-ACT (Maurer 2017)

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

### Skuteczność kliniczna

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

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

Tabela 11. Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ATTR-ACT z uwzględnieniem dawki 80 mg odpowiadającej wnioskowanej technologii (61 mg wolnych kwasów tafamidisu), Damy 2021

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

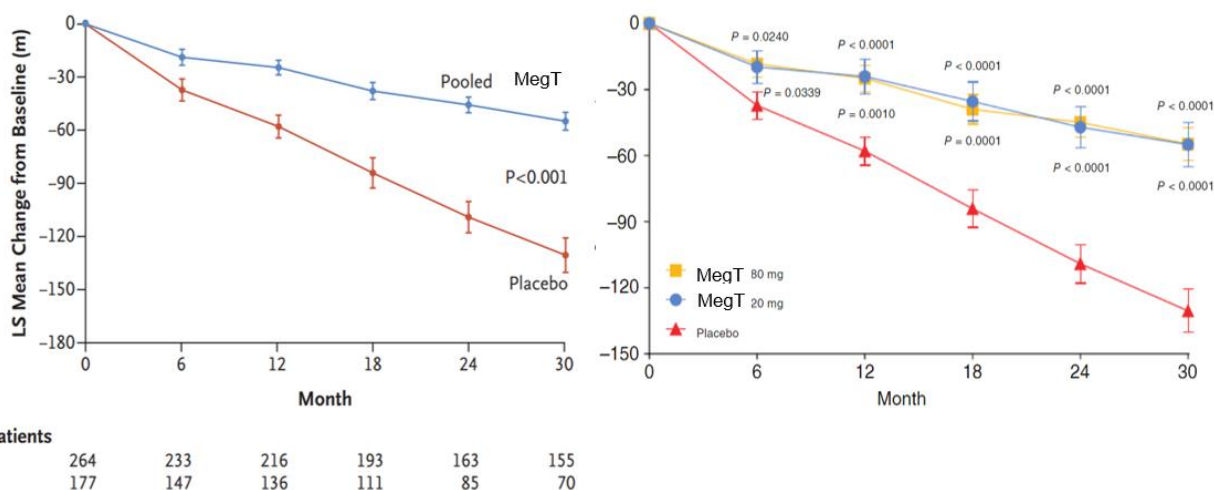


Składowe	MegT 80 mg N=176	PLC N=177	Miara efektu
Częstotliwość hospitalizacji związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi	0,49	0,70	
Epizody sercowo-naczyniowe	45 (25,6)	63 (35,6)	<b>HR (95% CI)</b> <b>0,69 (0,47; 1,01)</b> <b>0,0579</b>
Zgony związane z przyczynami sercowo-naczyniowymi	37 (21,0)	59 (33,3)	
Przeszczep serca	6 (3,4)	4 (2,3)	
Wszczepienie CMAD	2 (1,1)	0	
CMAD – mechaniczne urządzenie wspomagające pracę serca			

Analiza z wykorzystaniem metody Finkelsteina-Schoenfelda przeprowadzona dla podgrupy przyjmującej 80 mg megluminianu tafamidisu w porównaniu z placebo wykazała, że śmiertelność niezależnie od przyczyny oraz średnia częstość hospitalizacji są istotnie statystycznie niższe w grupie interwencyjnej,  $p=0,003$ . Śmiertelność ogółem wyniosła 31,7% vs 42,9%, z kolei średnia liczba hospitalizacji w trakcie 30-miesięcznego okresu obserwacji wyniosła 0,3 vs 0,5 na pacjenta na rok.

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

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

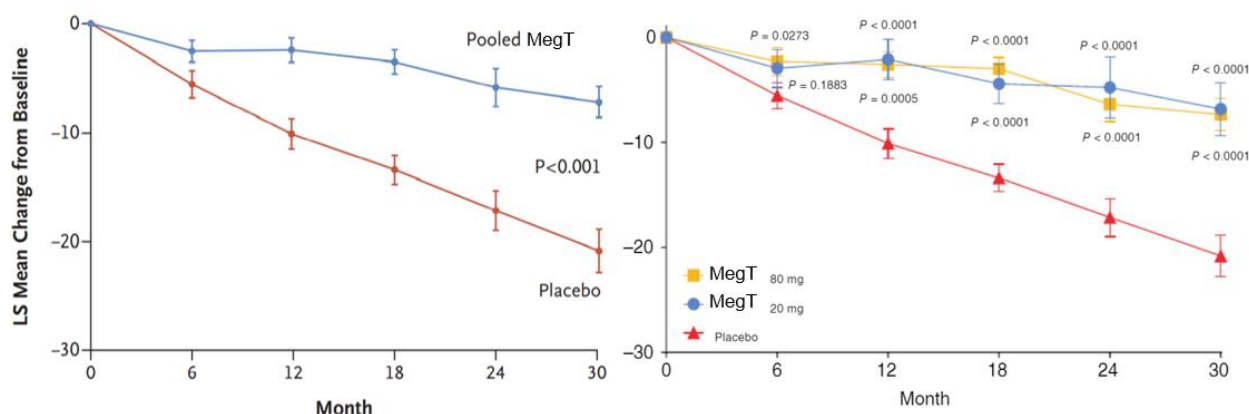


Rysunek 6. Porównanie skuteczności megluminianu tafamidisu w zakresie tempa spadku wyniku w tescie 6MWT jako wynik łączony dla dawek (z lewej strony) oraz w rozróżnieniu na dawkę 20 mg oraz 80 mg (z prawe strony), (Damy 2021, Maurer 2018)

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

Autorzy badania, publikacji i analiz wnioskodawcy nie odnieśli się do różnic istotnych klinicznie dla testu 6MWT. W ramach opracowania Agencji OT.4231.49.2021 na podstawie wyszukiwania Agencji istotność kliniczną wyników określono na podstawie publikacji Bohannon 2016, gdzie średnie wyjściowe wartości 6MWT wahały się od 295 m do 551 m, przez co były dość dobrze dopasowane do populacji badania ATTR-ACT – 340 m. Na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy wykazali, że zmiana o 14,0 do 30,5 m może być klinicznie istotna w wielu grupach pacjentów.

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



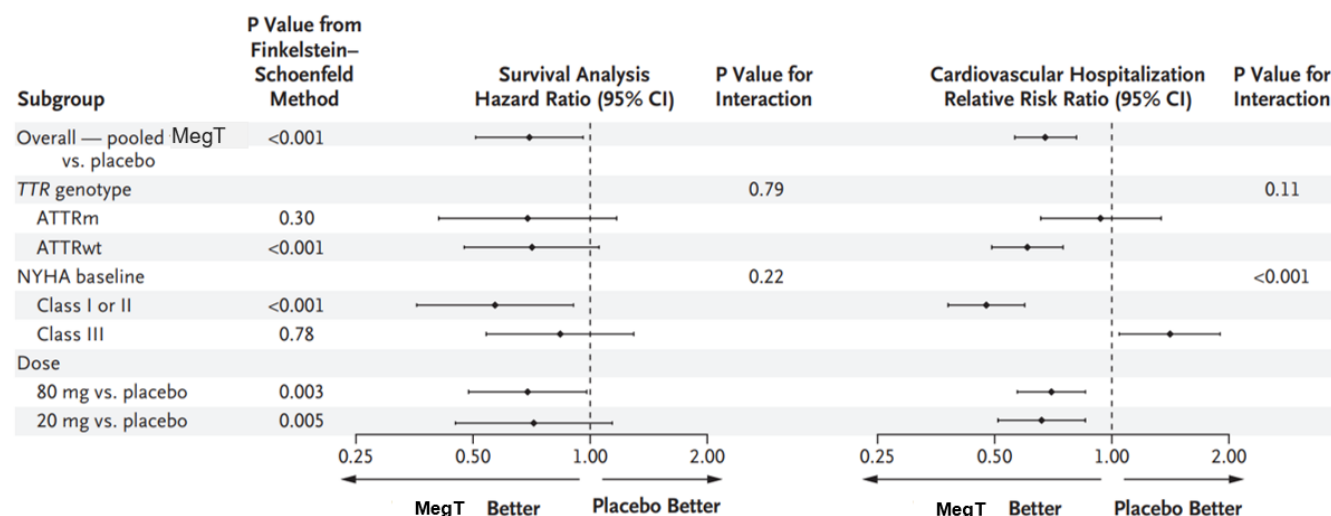
No. of Patients	0	6	12	18	24	30
MegT	264	241	221	201	181	170
Placebo	177	159	145	123	96	84

Rysunek 7. Porównanie skuteczności megluminianu tafamidisu w zakresie KCCQ-OS jako wynik łączony dla dawek (z lewej strony) oraz w rozróżnieniu na dawkę 20 mg oraz 80 mg (z prawej strony) (Damy 2021, Maurer 2018)

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

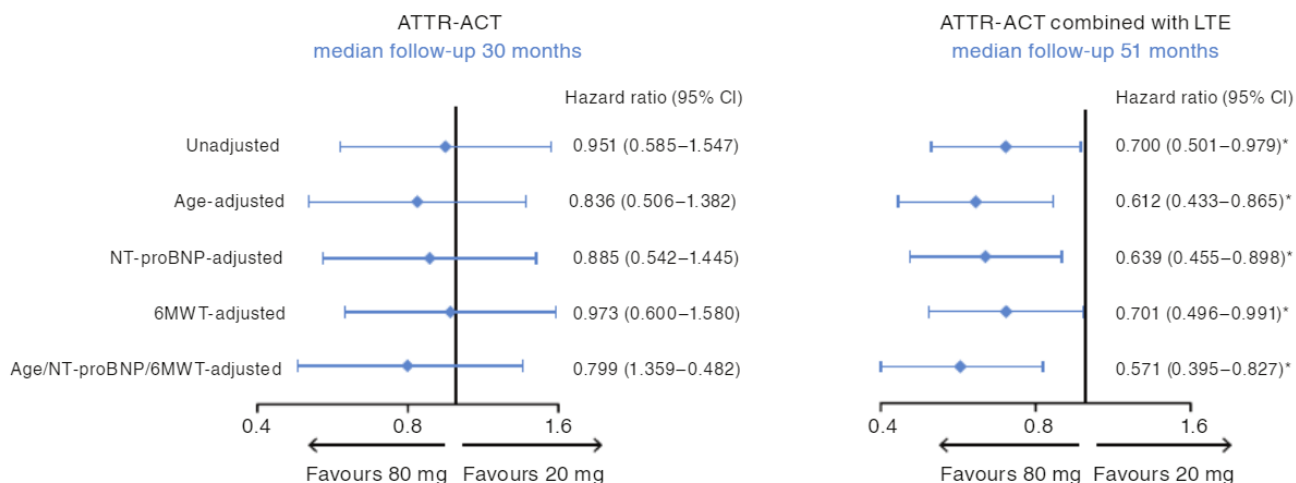
Podobnie jak w przypadku zmiany 6MWT nie odniesiono się do istotności klinicznej zmiany KCCQ-OS, mimo wskazania w Aneksie 10 AKL wnioskodawcy, że zmiana wyniku w czasie o 5 punktów uznawana jest za zmianę istotną klinicznie. W ramach opracowania OT.4231.49.2021 na podstawie wyszukiwania Agencji istotność kliniczną wyników określono na podstawie Spertus 2020 – przyjęto, że zmiana o 5 punktów jest uważana za małą, ale klinicznie istotną zmianę, podczas gdy zmiany o 10 i 20 punktów są uważane za zmiany kliniczne o średniej do dużej i dużej do bardzo dużej. Zostało to potwierdzone licznymi dowodami opracowanymi w ramach publikacji.

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



Rysunek 8. Wyniki dla grup kontrolnej i interwencji łączonej oraz analiz w podgrupach ze względu na genotyp, zaawansowanie choroby w skali NYHA oraz testowaną dawkę terapeutyczną obliczone za pomocą metody Finkelsteina-Schoenfelda, dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn CVD (Maurer 2018)

W publikacji głównej zamieszczono również analizę w podgrupach dla łącznych dawek tafamidisu, w innych źródłach wyników badania ATTR-ACT odnaleziono dodatkowe porównanie ze względu na dawki, wyłącznie dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (wykres poniżej, Damy 2021). Analiza wskazuje na zakres niepewności dla wyniku pozwalającego na ocenę skuteczności bez uwzględnienia dawek megluminianu tafamidisu. Pomimo osiągniętej istotności dla wyniku całej populacji, obydwie wyniki przeżycia dla populacji wyróżnionych ze względu na genotyp wskazują na nieistotność statystyczną, podobnie wyniki dla klasy III NYHA oraz dawki 20 mg MegT. Dla punktu końcowego oceniającego ryzyko hospitalizacji uzyskano większą niejednorodność wyników, ponieważ dla postaci wrodzonej amyloidozy transtyretynowej (oznaczenie ATTRm, wcześniej w tekście ATTRv) uzyskano wynik nieistotny statystycznie, a dla podgrupy w III klasie NYHA uzyskano istotnie statystyczną przewagę PLC.



Rysunek 9. Śmiertelność niezależnie od przyczyny u pacjentów w badaniu ATTR-ACT oraz w kombinacji wyników z fazy przedłużonej LTE w podgrupach definiowanych przez dawki megluminianu tafamidisu (Damy 2021)

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

### ATTR-ACT LTE

W fazie przedłużonej badania ATTR-ACT mediana czasu obserwacji wyniosła 58,5 miesiąca w przypadku grupy stosującej megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 57,1 miesiąca w przypadku grupy początkowo stosującej placebo. Pacjenci, którzy otrzymywali placebo w ATTR-ACT, byli ponownie randomizowani do grupy otrzymującej 80 lub 20 mg megluminianu tafamidisu w LTE [w stosunku 2:1; stratyfikowane według genotypu TTR (ATTRv; ATTRwt)]. Od 20 lipca 2018 r. zmieniono protokół LTE w celu przejścia wszystkich pacjentów na wolny kwas tafamidisu, w dawce 61 mg, w postaci pojedynczej kapsułki biorównoważny 80 mg megluminianu tafamidisu. Mediana trwania ekspozycji na MegT przed przejściem na wolne kwasy tafamidisu wyniosła łącznie 39 miesięcy.

Tabela 12. Zgon z dowolnej przyczyny w badaniach ATTR-ACT i LTE, w grupach przyjmujących MegT w sposób ciągły oraz u pacjentów przyjmujących początkowo placebo z późniejszym przejściem na MegT w fazie LTE. Wyniki w pełnej populacji pacjentów oraz wg klasy NYHA (Elliott 2022)

	MegT	PLC→MegT
<b>Pełna populacja pacjentów</b>	<b>N=176</b>	<b>N=177</b>
<b>Zgon z dowolnej przyczyny</b>	79 (44,9)	111 (62,7)
Zgon	70 (39,8)	105 (59,3)
Przeszczep serca	7 (4,0)	6 (3,4)
Wszczepienie CMAD	2 (1,1)	0
<b>Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące</b>	67,0 (47,0; N/E)	35,8 (29,7; 41,1)
<b>Pięcioletni wskaźnik przeżycia</b>	0,532	0,324
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny Tafamidis vs placebo; (95% CI; p)	0,59 (0,44-0,79; $p<0,00$ )	

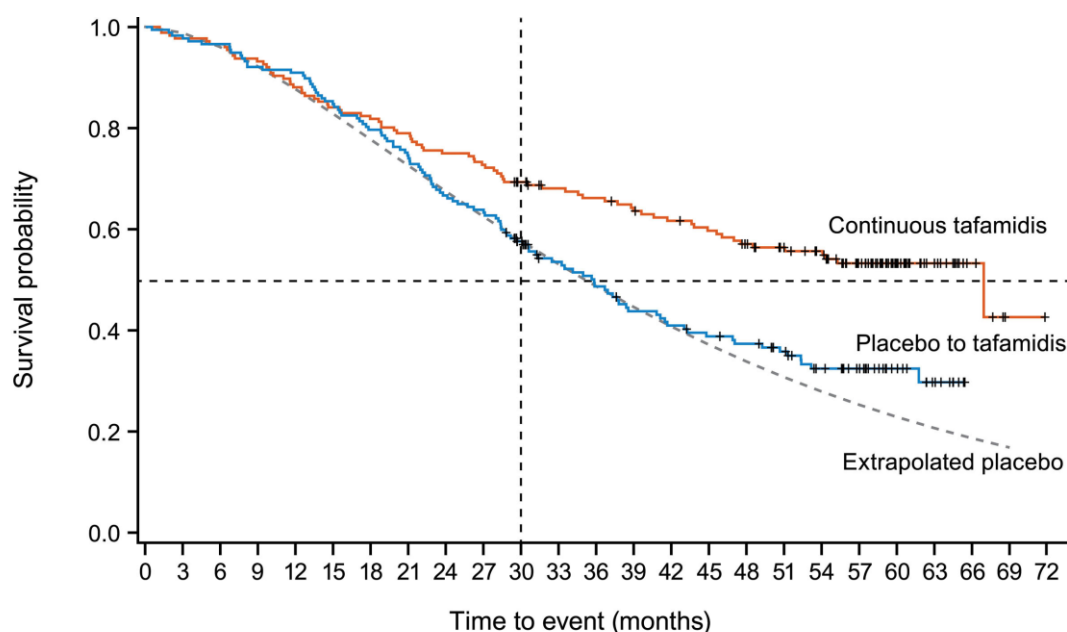


	MegT	PLC→MegT
<b>Klasy NYHA I i II</b>	121	114
<b>Zgon z dowolnej przyczyny</b>	45 (37,2)	61 (53,5)
Zgon	38 (31,4)	55 (48,2)
Przeszczep serca	6 (5,0)	6 (5,3)
Wszczepienie CMAD	1 (0,8)	0
<b>Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące</b>	67,0 (67,0–N/E)	46,9 (36,7–N/E)
<b>Pięcioletni wskaźnik przeżycia</b>	0,614	0,403
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny Tafamidis vs placebo; (95% CI; p)	0,56 (0,38-0,82; p=0,003)	
<b>Klasa NYHA III</b>	55	63
<b>Zgon z dowolnej przyczyny</b>	34 (61,8)	50 (79,4)
Zgon	32 (58,2)	50 (79,4)
Przeszczep serca	1 (1,8)	0
Wszczepienie CMAD	1 (1,8)	0
<b>Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia, mediana (95% CI), miesiące</b>	28,1 (18,8-41,7)	24,1 (19,1-30,1)
<b>Pięcioletni wskaźnik przeżycia</b>	0,350	0,180
HR dla zgonu z dowolnej przyczyny Tafamidis vs placebo; (95% CI; p)	0,65 (0,41-1,01; p=0,06)	
Współczynnik ryzyka został obliczony z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z uwzględnieniem leczenia, genotypu (ATTRwt i ATTRm) i wyjściowej klasyfikacji NYHA (klasy I i II NYHA łącznie oraz klasa III NYHA). W badaniu przeszczep serca, jednoczesny przeszczep serca i wątroby oraz wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca (CMAD) traktowano jako zgon. Mediana czasu obserwacji w grupie pacjentów z klasą III wg NYHA wyniosła 57,8 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących megluminian tafamidisu w sposób ciągły i 55,8 miesiąca w przypadku grupy początkowo stosującej placebo. Odcięcie danych: 20 marca 2020 r.		

W populacji pacjentów przyjmujących od początku tafamidis zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 41% (HR=0,56; 95% CI: 0,38-0,82) w porównaniu do grupy początkowo przyjmującej placebo (PLC→MegT). W grupie stale leczonej tafamidem mediana przeżycia wyniosła 67,0 (47,0–N/E) miesięcy a w grupie PLC→MegT mediana ta wyniosła 35,8 (95% CI: 29,7-41,1) miesięcy.

Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny zmniejszyło się o 44% u pacjentów z wyjściową klasą NYHA I lub II (HR=0,56 95% CI=[0,38–0,82]) oraz o 35% u pacjentów z wyjściową klasą NYHA III (HR=0,65 95% CI=[0,41–1,01]) w grupie od początku przyjmującej tafamidis w porównaniu do grupy przyjmującej na początku placebo.

W pełnej populacji pacjentów wstępny (na czas odcięcia danych badanie nie było zakończone) wskaźnik przeżycia 5-letniego wyniósł 53,2% w przypadku ciągłego leczenia tafamidem i 32,4% w grupie otrzymującej placebo lub tafamidis (tabela powyżej, rysunek poniżej). W podgrupie pacjentów z niewydolnością NYHA klasy I i II było to odpowiednio 35% i 18%.



**Patients remaining at risk  
(cumulative events)**

Continuous tafamidis	176	172	170	164	155	148	144	139	132	128	117	107	104	99	95	91	85	78	72	56	30	17	6	1	0
	(0)	(4)	(6)	(12)	(21)	(28)	(32)	(37)	(44)	(48)	(54)	(56)	(59)	(63)	(66)	(69)	(73)	(74)	(75)	(78)	(78)	(78)	(78)	(79)	(79)
Placebo to tafamidis	177	173	171	163	161	150	141	131	118	113	93	77	70	62	58	54	51	45	36	29	15	8	0	0	0
	(0)	(4)	(6)	(14)	(16)	(27)	(36)	(46)	(59)	(64)	(75)	(81)	(88)	(95)	(99)	(102)	(104)	(106)	(110)	(110)	(110)	(111)	(111)	(111)	(111)

**Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera - Czas do wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny u pacjentów w badaniu ATTR-ACT i LTE (Elliott 2022).** Dane wszystkich pacjentów leczonych tafamidsem w dawce 80 mg w badaniu ATTR-ACT kontynuującym leczenie tafamidsem w dawce 80 mg, następnie wolnym kwasem tafamidisu w dawce 61 mg w LTE (continuous tafamidis) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu ATTR-ACT kontynuującymi leczenie tafamidsem (20, 80 lub 61 mg) w LTE (placebo to tafamidis). Linia przerywana to oparta na modelu ekstrapolacja przeżycia pacjentów otrzymujących placebo w badaniu ATTR-ACT powyżej 30 miesięcy.

Pozostałe szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy – dla głównej fazy badania ATTR-ACT w rozdziałach 6 i 7, dla analiz post-hoc w rozdziale 9, oraz dla fazy LTE w rozdziale 10.

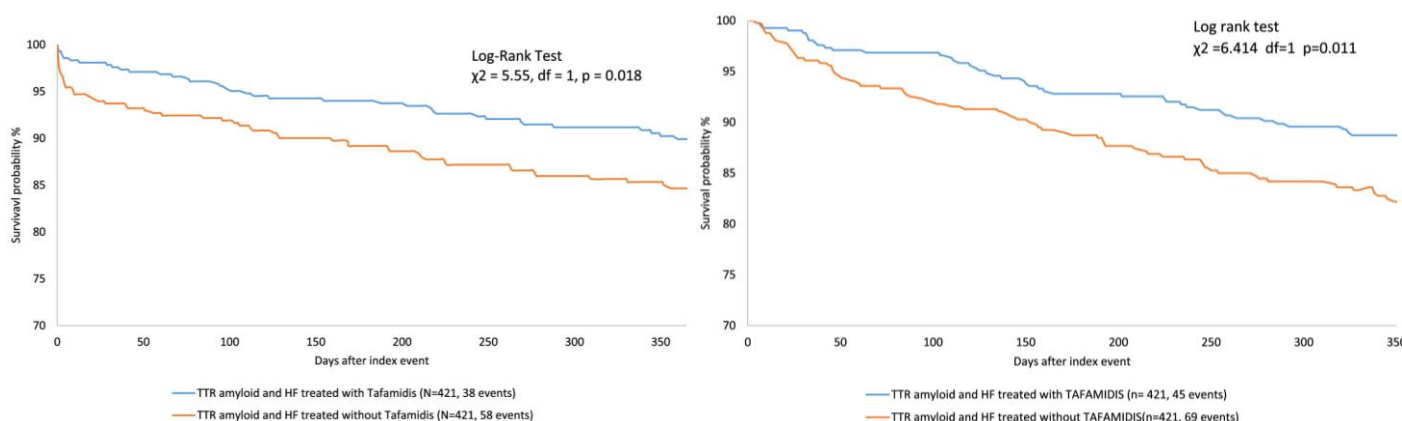
## **Skuteczność praktyczna**

### **Ghoneem 2023**

Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne w którym pacjentów podzielono na dwie grupy – stosujących i niestosujących tafamidis. Pierwszorzędownymi punktami były zaostrzenie niewydolności serca (HFE) jako surogat hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) oraz zgon z dowolnej przyczyny w trakcie 12-miesięcznej obserwacji. Jako drugorzędowy punkt oceniano m.in. hospitalizację z dowolnej przyczyny.

Podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji u 38 z 421 (9%) pacjentów przyjmujących tafamidis doświadczyło HFE w porównaniu do 58 z 421 (13,8%) pacjentów nieprzyjmujących leku (OR 0,62; 95% CI: 0,40-0,95, p=0,030).

W grupie leczonej tafamidsem obserwowano niższą śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do pacjentów nieleczonych tafamidsem (10,7% vs 16,4%; OR 0,61, 95% CI: 0,40-0,91, p=0,016). Pacjenci przyjmujący tafamidis mieli również wyższe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń HFE (HR 0,61; 95% CI: 0,40-0,92, p=0,018) i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,619; 95% CI: 0,425, 0,901, p=0,011).



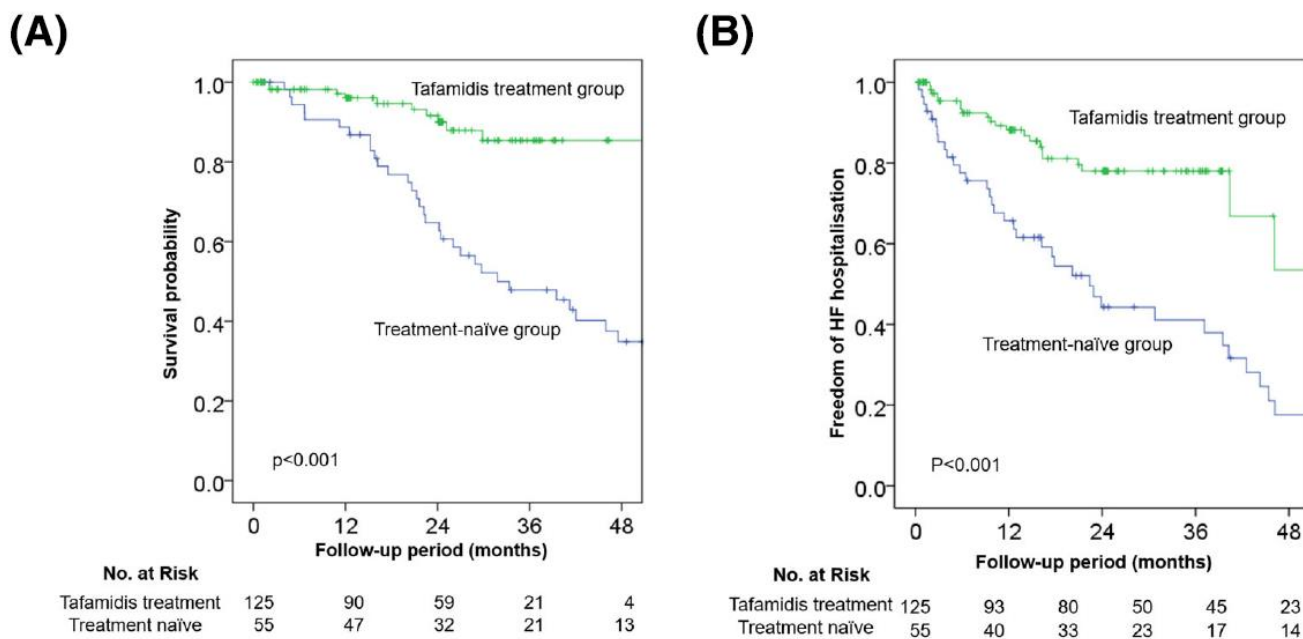
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od HFE (lewa strona) i przeżycia całkowitego (śmiertelność z dowolnej przyczyny, prawa strona) u pacjentów z ATTR przyjmujących lub nie przyjmujących tafamidis (Ghoneem 2023).

W zakresie drugorzędowego punktu – hospitalizacji z dowolnej przyczyny, nie zidentyfikowano istotnej różnicy między grupami (OR 0,824, 95% CI: 0,613-1,108; p=0,20).

**Takashio 2023**

Badanie to miało na celu ocenę przebiegu klinicznego, wyników i skuteczności monitorowania efektu terapeutycznego tafamidisu u pacjentów z ATTR-CM. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny, a drugorzędowym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Jest to jednoośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne do którego włączono wyniki 125 kolejnych pacjentów z ATTR-CM typu dzikiego (ATTRwt-CM) leczonych tafamidisem (grupa leczona) i 55 nieleczonych pacjentów (grupa nieleczona). Dodatkowo skonstruowano kohortę, dla której przeprowadzono analizę PSM (ang. Propensity score-matching), która składała się z 66 pacjentów, podzielona po 33 na dwie grupy: grupę leczoną tafamidisem i grupę nieleczoną tafamidisem.

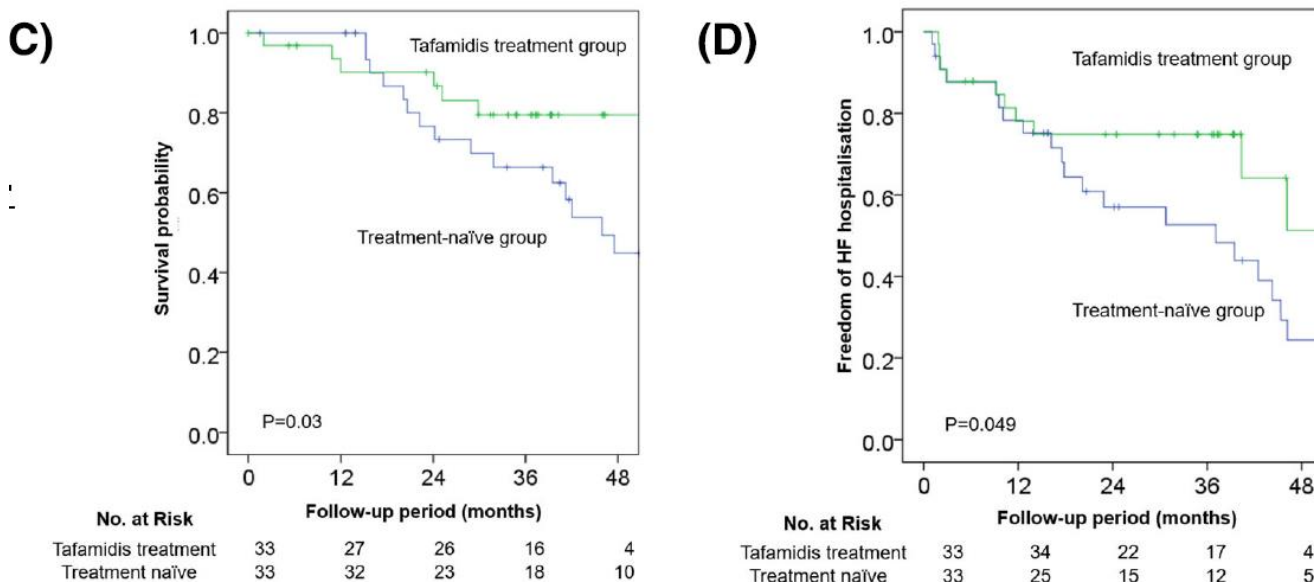
Na rysunku poniżej przedstawiono analizy Kaplana-Meiera ilustrujące okres całkowitego przeżycia i okres bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W całej kohorcie badania grupa leczona tafamidisem wykazała znacznie korzystniejsze wyniki kliniczne niż grupa nieleczona (p<0,001, test log-rank). Wskaźniki przeżycia 12 i 24 miesięcy w grupie leczonej wynosiły odpowiednio 93% i 86%.



Rysunek 12. Porównanie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (lewa strona) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (prawa strona) u pacjentów przyjmujących lub nie przyjmujących tafamidis – cała populacja badania (Takashio 2023).

W kohorcie PSM śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była istotnie niższa w grupie otrzymującej tafamidis niż w grupie nieleczonej (jednoczynnikowa analiza regresji Coxa; HR, 0,37; 95% CI, 0,15-0,92; p=0,03). W analizie odwrotnego prawdopodobieństwa, leczenie tafamidisem również wykazało zmniejszoną śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (HR, 0,31; 95% CI, 0,11-0,93; p=0,04).

Podobnie, krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wykazały, że tafamidis znacząco zmniejszał liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca (p=0,049, test log-rank; rysunek poniżej). Zgodnie z jednoczynnikową analizą regresji Coxa, częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca była niższa w grupie leczonej tafamidisem niż w grupie nieleczonej (HR, 0,48; 95% CI, 0,22-1,01; p=0,054)



Rysunek 13. Porównanie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (lewa strona) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (prawa strona) u pacjentów przyjmujących lub nie przyjmujących tafamidis – kohorta PSM (propensity score-matched) (Takashio 2023).

Szczegółowe wyniki dla analizy skuteczności praktycznej przedstawiono w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W głównej publikacji (Maurer 2018) nie raportowano wyników dla interwencji zgodnej z wnioskiem, wobec czego przedstawiono wyniki raportowane na stronie *clinicaltrials.gov*. Wyniki z publikacji głównej przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.1.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu ATTR-ACT (obserwacja 30 mies., *clinicaltrials.gov*)

	MegT 80 mg, n (%) (N=176)	PLC, n (%) (N=177)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	49 (27,8%)	72 (40,7%)	0,56 (0,36; 0,88), 0,0114	-12,84 (-22,65; -3,03), 0,0103	7,79 NNT (4,42; 33,03) NNT
L. pacjentów z $\geq 1$ poważnym zdarzeniem	133 (75,6)	140 (79,1)	0,82 (0,50; 1,35), 0,4290	-3,53 (-12,26; 5,20), 0,4282	28,35 NNT (19,23 NNH; 8,16 NNT)
L. pacjentów z poważną niewydolnością serca	20 (11,4%)	33 (18,6%)	0,56 (0,31; 1,02), 0,0577	-7,28 (-14,69; 0,13), 0,0541	13,74 NNT (772,72 NNH; 6,81 NNT)
L. pacjentów z poważną zastoinową niewydolnością serca	20 (11,4%)	32 (18,1%)	0,58 (0,32; 1,06), 0,0774	-6,72 (-14,07; 0,64), 0,0736	14,89 NNT (155,80 NNH; 7,11 NNT)
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 15\%</math> pacjentów (inne nie poważne)</b>					
Ogółem	170/176 (96,6%)	171/177 (96,6%)	0,99 (0,31; 3,14), 0,9920	-0,02 (-3,80; 3,76), 0,9920	5192,00 NNT (26,58 NNH; 26,31 NNT)
Oslabienie	38/176 (21,6%)	40/177 (22,6%)	0,94 (0,57; 1,56), 0,8195	-1,01 (-9,66; 7,65), 0,8195	99,21 NNT (13,08 NNH; 10,35 NNT)

	MegT 80 mg, n (%) (N=176)	PLC, n (%) (N=177)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zmęczenie	29/176 (16,5%)	33/177 (18,6%)	0,86 (0,50; 1,49), 0,5929	-2,17 (-10,10; 5,77), 0,5925	46,15 NNT (17,34 NNH; 9,90 NNT)
Obrzęki obwodowe	29/176 (16,5%)	31/177 (17,5%)	0,93 (0,53; 1,62), 0,7954	-1,04 (-8,87; 6,80), 0,7954	96,45 NNT (14,71 NNH; 11,27 NNT)
Migotanie przedsionków	28/176 (15,9%)	31/177 (17,5%)	0,89 (0,51; 1,56), 0,6862	-1,61 (-9,39; 6,18), 0,6860	62,30 NNT (16,19 NNH; 10,65 NNT)
Ból kończyn	27/176 (15,3%)	20/177 (11,3%)	1,42 (0,77; 2,64), 0,2654	4,04 (-3,04; 11,12), 0,2631	24,74 NNH (8,99 NNH; 32,93 NNT)
<b>Duszność</b>	<b>27/176 (15,3%)</b>	<b>51/177 (28,8%)</b>	<b>0,45</b> <b>(0,27; 0,76), 0,0026</b>	<b>-13,47</b> <b>(-22,01; -4,94), 0,0020</b>	<b>7,42 NNT</b> <b>(4,54; 20,26) NNT</b>
<b>Biegunka</b>	<b>22/176 (12,5%)</b>	<b>39/177 (22,0%)</b>	<b>0,51</b> <b>(0,29; 0,89), 0,0192</b>	<b>-9,53</b> <b>(-17,35; -1,71), 0,0169</b>	<b>10,49 NNT</b> <b>(5,76; 58,36) NNT</b>
<b>Nudności</b>	<b>20/176 (11,4%)</b>	<b>36/177 (20,3%)</b>	<b>0,50</b> <b>(0,28; 0,91), 0,0226</b>	<b>-8,98</b> <b>(-16,54; -1,42), 0,0200</b>	<b>11,14 NNT</b> <b>(6,05; 70,64) NNT</b>
<b>Wysięk opłucnowy</b>	<b>12/176 (6,8%)</b>	<b>31/177 (17,5%)</b>	<b>0,34</b> <b>(0,17; 0,70), 0,0030</b>	<b>-10,70</b> <b>(-17,42; -3,97), 0,0018</b>	<b>9,35 NNT</b> <b>(5,74; 25,18) NNT</b>
Zawroty głowy	25/176 (14,2%)	32/177 (18,1%)	0,75 (0,42; 1,33), 0,3236	-3,87 (-11,54; 3,79), 0,3218	25,81 NNT (26,39 NNH; 8,67 NNT)
Kaszel	20/176 (11,4%)	30/177 (16,9%)	0,63 (0,34; 1,16), 0,1346	-5,59 (-12,83; 1,66), 0,1309	17,90 NNT (60,14 NNH; 7,79 NNT)
Zaparcia	25/176 (14,2%)	30/177 (16,9%)	0,81 (0,46; 1,45), 0,4776	-2,74 (-10,30; 4,82), 0,4767	36,44 NNT (20,77 NNH; 9,70 NNT)
Dna moczanowa	17/176 (9,7%)	29/177 (16,4%)	0,55 (0,29; 1,03), 0,0632	-6,73 (-13,71; 0,26), 0,0591	14,87 NNT (385,77 NNH; 7,29 NNT)
Przewodnienie	18/176 (10,2%)	27/177 (15,3%)	0,63 (0,33; 1,20), 0,1592	-5,03 (-11,96; 1,91), 0,1554	19,89 NNT (52,40 NNH; 8,36 NNT)

W badaniu ATTR-ACT po 30 miesiącach obserwacji raportowano 2 138 zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej tafamidis w dawce 80 mg (176 pacjentów), oraz 2 463 zdarzenia w grupie placebo (177 pacjentów). W grupie leczonych tafamidisem poważne zdarzenia odnotowowano u 133 pacjentów (75,6%) a w grupie placebo u 140 pacjentów (79,1%), różnica między grupami nie była istotna (OR=0,82, 95% CI [0,50; 1,35], p=0,4290). Istotne różnice na korzyść tafamidisu (rzadziej występujące zdarzenia) w porównaniu do grupy placebo raportowano w przypadku zdarzeń:

- zgon z dowolnej przyczyny – 27,8% vs 40,7%, NNT=7,79 (95%CI: 4,42; 33,03) NNT,
- duszność – 15,3% vs 28,8%, NNT=7,42 (4,54; 20,26) NNT,
- biegunka – 12,5% vs 22%, NNT=10,49 (5,76; 58,36) NNT,
- nudności – 11,4% vs 20,3%, NNT=11,14 (6,05; 70,64) NNT,
- wysięk opłucnowy – 6,8% vs 17,5%, NNT=9,35 (5,74; 25,18) NNT.

W badaniu skuteczności praktycznej Takashio 2023 raportowano zdarzenia niepożądane – w grupie leczonej tafamidisem 19 pacjentów (15%) przerwało leczenie: z powodu śmierci (n=9), nasilenia niewydolności serca (n=2), objawów żołądkowo-jelitowych (n=3), swędzenia (n=1), trudności w przyjmowaniu leków (n=1), zaawansowanego raka trzustki (n=1), krwotoku śródmózgowego (n=1) i obaw związanych z wysokimi kosztami leczenia (n=1). U jednego pacjenta zmniejszono dawkę leku z 80 do 20 mg ze względu na objawy żołądkowo-jelitowe.



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Lockwood 2020

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

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

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

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

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

#### Charakterystyka produktu leczniczego Vyndaqel

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z ChPL

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. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tafamidisu w dawce 61 mg pochodzą z długoterminowego, otwartego badania kontynuacyjnego.

Dla populacji ATTR-CM często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) obserwowano: biegunkę, wysypkę i świąd.

#### Profil zdarzeń niepożądanych

##### VigiAccess, EudraVigilance, FEARS

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tafamidis (lub megluminian tafamidisu) w bazach: Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych

działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance), bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) oraz amerykańskiej bazie raportowania zdarzeń niepożądanych (FEARS).

**Tabela 14. Liczba zdarzeń niepożądanych raportowana w bazach medycznych (w nawiasie stan na określony dzień).**

Rodzaj zdarzenia	EudraVigilance (18.02.2024 r.)	VigiAccess (14.01.2024 r.)	FEARS (31.12.2023 r.)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	46	82	121
Zaburzenia serca	663	1 232	1 963
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	28	52	48
Zaburzenia ucha i błędnika	25	338	354
Zaburzenia endokrynologiczne	14	39	46
Zaburzenia oka	48	143	160
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	322	846	884
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	648	3 397	4 512
Zaburzenia wątroby	36	66	108
Zaburzenia układu immunologicznego	43	141	165
Infekcje	161	583	767
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami medycznymi	318	1 530	1 749
Nieprawidłowe wyniki badań	284	766	920
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	133	434	579
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	151	482	585
Choroby nowotworowe	37	117	176
Zaburzenia układu nerwowego	355	1 059	1 362
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0	2	2
Kwestie związane z jakością produktu	4	31	40
Zaburzenia psychiczne	83	365	449
Zaburzenia nerek i układu moczowego	136	359	488
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	17	57	64
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	248	788	999
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	112	338	332
Okoliczności społeczne	31	80	98
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	26	300	362
Zaburzenia naczyniowe	120	313	416
<b>Łącznie</b>	<b>1 739</b>	<b>7 001</b>	<b>8 834</b>

Źródła: <https://www.adrreports.eu/pl/search.html#> [dostęp: 20.02.2024 r.], <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 20.02.2024 r.], <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [dostęp: 20.02.2024 r.].

## Komunikaty bezpieczeństwa

### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych aktualnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących tafamidisu / megluminianu tafamidisu.

Źródło: <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 20.02.2024 r.]

### EMA

W ramach dokumentu EPAR (Vyndaqel-H-C-2294-X-0049-G) w ramach dyskusji dot. bezpieczeństwa (rozdział 2.6.1.) wskazano, że lek (megluminian tafamidisu 20 mg lub 80 mg) jest dobrze tolerowany, z porównywalnym profilem zdarzeń niepożądanych do ramienia placebo, niezależnie od podwariantu choroby – zdarzenia głównie o nasileniu małym do umiarkowanego. Nie zidentyfikowano odmiennych działań niepożądanych względem profilu bezpieczeństwa zidentyfikowanych w populacji ATTR z polineuropatią (wskazanie zarejestrowane kilka lat wcześniej – przyp. Agencji).

W porównaniu dawek (20 mg vs 80 mg) biegunkę, zmęczenie i bóle obserwowano częściej u stosujących dawkę 80 mg. Podobne wnioski stwierdzono dla populacji ze zdarzeniami sercowymi, w tym określonych jako ostra niewydolność serca, jednakże pogłębiona analiza sprawozdawczości w tym zakresie nie potwierdziła różnic (str. 74).

W analizie oceniono dwa przypadki zmniejszenia dawki ze względu na zdarzenia niepożądane – oceniono, że w przypadku standaryzacji leku do dawki 61 mg nie jest wykluczone, iż część pacjentów nie będzie miała problemów z działaniami niepożądanymi.

W ocenie wskazuje się na wyniki laboratoryjne dla prób wątrobowych – podwyższone wskaźniki dla grupy stosującej megluminian tafamidisu w dawce 80 mg (3,4% vs 0,6% w ramieniu placebo i 0% dla dawki 20 mg), co wskazuje na konieczność monitorowania funkcjonowania wątroby.

Podobnie wskazano na konieczność monitorowania wydolności tarczycy – średni poziom tyroksyny 20% poniżej dolnej granicy obserwowano u ok. 30% pacjentów dla dawki 80 mg, 12,3 % dla dawki 20 mg i 4,5% w grupie placebo. (str. 75)

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.02.2024 r.]

#### FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych aktualnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications> [dostęp: 20.02.2024 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

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

Wynik z ATTR-ACT w publikacji Maurer 2018 dotyczący przewagi PLC dla pacjentów w III klasie NYHA był przedmiotem dyskusji. Manion i Sharma<sup>2</sup> w liście do redakcji zwracają uwagę na wynik ATTR-ACT, w którym u pacjentów z chorobą klasy III wg NYHA megluminian tafamidisu był prawdopodobnie szkodliwy: odsetek hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia był wyższy wśród pacjentów. Chociaż przypuszczano, że ten wyższy wskaźnik jest konsekwencją dłuższego przeżycia wśród pacjentów z niewydolnością serca w III klasie NYHA, koliduje on z obserwowaną poprawą w teście 6MWT i KCCQ-OS. Śmiertelność była również wyższa wśród pacjentów w tej grupie zarówno w 6-miesięcznym, jak i 12-miesięcznym okresie obserwacji, a korzyści w zakresie przeżycia nie zostały wykazane do 18 miesiąca okresu obserwacji. Autor badania odniósł się do zarzutów tłumacząc to faktem dłuższego okresu trwania choroby i większego narażenia na zdarzenia wymagające hospitalizacji. Przestrzeżono również przed nadinterpretacją uzyskanych wyników.

<sup>2</sup> Manion C, Sharma UC. Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2019 Jan 10;380(2):196. doi:10.1056/NEJMc1814074. PMID: 30628423. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1814074>



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Vyndaqel, preparatu zawierającego substancję czynną tafamidis, w postaci kapsułek miękkich, w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) u dorosłych.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA) – jako element analizy wrażliwości.

##### Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Vyndaqel (TAF) uznano naturalny przebieg choroby – rozumiany jako stosowanie placebo (PLC).

##### Komentarz Agencji

W ramach analizy wnioskowana terapia i placebo stosowane są równocześnie z leczeniem objawowym.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ + świadczeniobiorca (wspólna) – jako analiza wrażliwości.

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono 30-letni (efektywnie dożywni) horyzont czasowy analizy.

##### Komentarz Agencji

W modelu ekonomicznym przeprowadzono dodatkowo analizę scenariuszową w horyzoncie 5-letnim.

Wyniki oszacowania przedstawiono w AWA w części dot. oceny wrażliwości oszacowań.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

##### Model elektroniczny

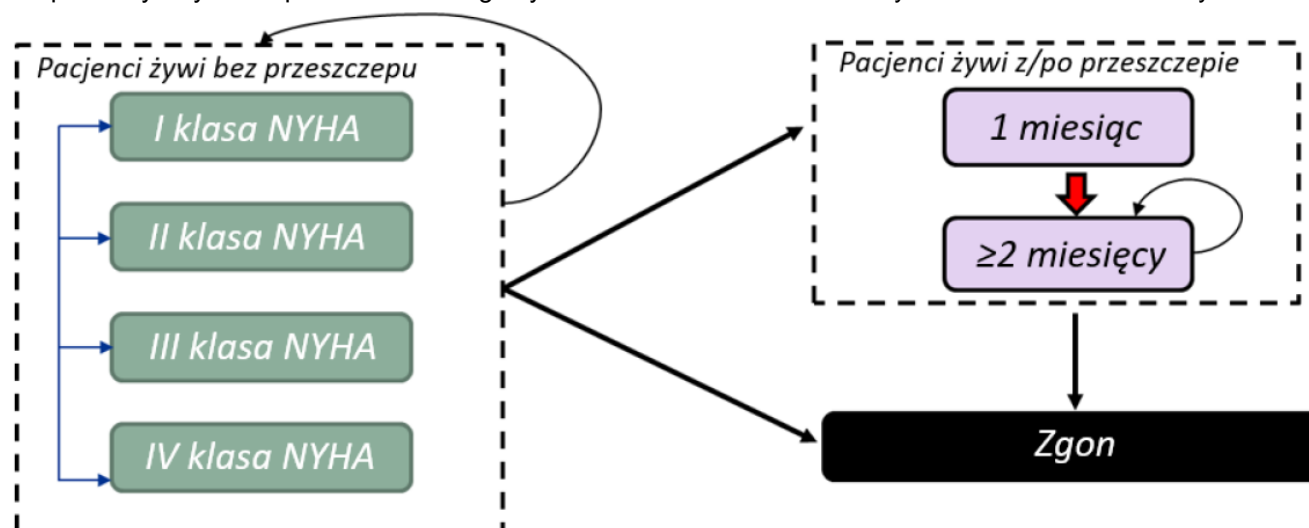
Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla ocenianej technologii.

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano kohortowy model Markowa z macierzą przejść zależną od następujących stanów zdrowia:

- pacjent żyjący bez przeszczepu serca - stan podzielony jest na cztery klasy opisane w materiałach wnioskodawcy (tab. 4 AE wnioskodawcy):
  - NYHA I;
  - NYHA II,
  - NYHA III,
  - NYHA IV;
- pacjent żyjący z przeszczepem serca – podzielony na stan <1 mies. i ≥2 mies.
- zgón, będący również stanem pochłaniającym.

Przeszczepienie narządu jest elementem modelu, który w analizie podstawowej nie jest uwzględniony (w macierzy przejść możliwość przepływu do stanu wynosi 0). Stan jest modelowany w ramach analizy scenariuszowej.

Na poniższym rysunku przedstawiono ogólny schemat modelu zastosowany w analizie wnioskodawcy.



Rysunek 14. Struktura modelu ekonomicznego zastosowanego w analizie (AE wnioskodawcy)

Pacjenci wchodzą do modelu ( $T_0$ ) w stanie z rozpoznaniem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy ze stanem NYHA I lub NYHA II (zgodnie z kryteriami programu lekowego). Możliwe jest także przeprowadzenie analizy wyłącznie w grupie chorych z NYHA III, łącznej lub w podziale na subpopulacje (rodzinna [w modelu *Variant / Mutant*] lub dzika [w modelu *Wild type*]).

Macierz przejść w stanie *Pacjenci żywi bez przeszczepu* pozwala na przechodzenie w kolejnych cyklach między poszczególnymi klasami, w tym przechodzenie do grup „lepiej”.

Koszty i efekt kliniczny związany z wystąpieniem określonych stanów zdrowia wyznacza się w każdym cyklu modelu.

W modelu cykl trwa jeden miesiąc.

Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie badania ATTR-ACT:

- średni wiek pacjentów – 74,34 (SE = 0,334) lat;
- odsetek kobiet – 9,75%;
- odsetek chorych w poszczególnych klasach NYHA:
  - NYHA I: 8,39%;
  - NYHA II: 59,64%;
  - NYHA III: 31,97%;
  - NYHA IV: 0%;

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania ATTR-ACT (badanie randomizowane fazy 3, w którym oceniano tafamidis), w zakresie:

- liczby (udział) chorych w poszczególnych grupach NYHA w trakcie pierwszych 30 miesięcy terapii (dla ramienia PLC i TAF) oraz kolejnych 42 mies. (dla ramienia TAF) – w okresach 6-miesięcznych. W przypadku braku informacji dla konkretnej klasy NYHA wykorzystywano dane dla okresu poprzedzającego
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), w którym uwzględniono chorych z przeszczepem.

Macierz przejść dla poszczególnych klas NYHA

W poniższej tabeli przedstawiono macierz przejść opracowaną dla problemu decyzyjnego. Macierz zbudowana jest o prawdopodobieństwo pozostawania w danej klasie w okresie 30-72 mies. (TAF) oraz 24-30 (lub 18-24) mies. (PLC).

Tabela 15. Macierze przejść dla stanu *Pacjenci żywi bez przeszczepu* zastosowane w modelu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Do NYHA I	Do NYHA II	Do NYHA III	Do NYHA IV
Z NYHA I				
Z NYHA II				
Z NYHA III				
Z NYHA IV				
Z NYHA I				
Z NYHA II				
Z NYHA III				
Z NYHA IV				

Przeżycie całkowite

Dane dla przeżycia całkowitego ekstrapolowano w horyzoncie dożywotnim poprzez dostosowanie krzywych parametrycznych: wykładnicza, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma i uogólniona gamma do danych określonych krzywą Kaplana-Meiera.

Wyboru krzywej parametrycznej dokonano z uwzględnieniem kryteriów informacyjnych (Akaike – AIC oraz bayesowskiego Schwartz – BIC).

Komentarz Agencji

Rysunek 15.

**Śmiertelność**

W modelu uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności:

- zaczerpniętą z badania klinicznego;
- zależną od tablic trwania życia (w analizie podstawowej niewykorzystane).



\* dla wyszczególnień oznaczonych gwiazdką jest to cena hurtowa brutto (CHB)

Skróty: CZN – cena zbytu netto, CH – cena hurtowa (CZN + marża 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%), ND – nie dotyczy

### Koszt leczenia objawowego

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt leków stosowanych w ramach leczenia objawowego niewydolności serca w zależności od klasy NYHA ponoszony przez NFZ na podstawie publikacji Czech 2013, z której dane skorygowano o skumulowany wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie za okres 2012-2023. Szczegółową strukturę przedstawiono w AE wnioskodawcy (tabela 14, str. 28).

**Tabela 17. Koszt leczenia objawowego uwzględniony w AE wnioskodawcy**

Klasa NYHA	Koszt w cyklu*	Koszt roczny*

\* Koszty skorygowane o skumulowany wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych z kategorii Zdrowie

### Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego określono na podstawie:

- wyceny świadczeń realizacji świadczeń diagnostycznych (Zarządzenie 57/2023/DSOZ)
- ceny jednostki sprawozdawczej określonej na 1,62 zł (Zarządzenie 16/2023/DEF).
- cennika Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK (badanie w kierunku amyloidozy transtyretynowej).

Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 2.5.2. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono podsumowanie danych zaimplementowanych w analizie.

**Tabela 18. Zestawienie kosztu kwalifikacji uwzględnionego w analizie wnioskodawcy**

Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia

### Koszt diagnostyki i monitorowania terapii

Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia określono uwzględniając:

- wyceny realizacji świadczeń diagnostycznych (Zarządzenie 69/2023/DGL)
- ceny jednostki sprawozdawczej określonej na 1,62 zł (Zarządzenie 16/2023/DEF).
- Założono, że ocena okresowa skuteczności chemioterapii rozliczana jest co 6 miesięcy.

Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 2.5.3. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie.

**Tabela 19. Zestawienie wycen monitorowania terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*	Koszt na cykl

### Koszt hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

Koszt leczenia określono uwzględniając:

- wyceny świadczeń na podstawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne (Zarządzenie 58/2023/DSOZ)
- ceny jednostki sprawozdawczej określonej na 1,62 zł (Zarządzenie 16/2023/DEF);
- liczby hospitalizacji związanej z niewydolnością krążenia (Mapy Potrzeb Zdrowotnych).

W poniższej tabeli zestawiono koszty uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Szczegółowy opis założeń, w tym częstotliwości wystąpienia zdarzeń hospitalizacji) i oszacowania kosztów przedstawiono w rozdziale 2.5.5. AE wnioskodawcy.

**Tabela 20. Oszacowanie kosztu hospitalizacji chorych z niewydolnością serca (AE wnioskodawcy)**

Zdarzenie niepożądane	JGP	Nazwa świadczenia		Długość hospitalizacji	Wartość punktowa	Liczba hospitalizacji	Ważony udziałem średni koszt NFZ od 3 do 28 dni
Hospitalizacja pacjenta z niewydolnością krążenia	E53G	Niewydolność krążenia	Hospitalizacja zwykła i planowa	<1 dzień	2 092,00	[redacted]	[redacted]
				1 dzień	2 789,00		
				2 dni	3 487,00		
			Hospitalizacja zwykła	nd	4 184,00		
	E52	Zaawansowana niewydolność krążenia	Do 28 dni		5 593,00	[redacted]	
			Każdy kolejny		334,00		

\* uwzględniono korektę wartości punktowej o cenę jednostki sprawozdawczej 1 pkt = 1,62 zł

#### Koszt transplantacji serca

Koszt procedury przeszczepienia serca i leczenia immunosupresyjnego (zapobieżenie odrzuceniu organu) określono wyłącznie dla analizy scenariuszowej (wariant D). Koszty przedstawiono osobno dla pierwszego i kolejnych cykli, z podziałem na perspektywy. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztu dla perspektywy NFZ:

- koszt w pierwszym miesiącu - 235 319,58 zł;
- koszt w drugim i kolejnych miesiącach – 1 062,58 zł.

Szczegóły oszacowania ww. kosztów przedstawiono w rozdziale 2.7.1.4. AE wnioskodawcy.

#### Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej nie został uwzględniony.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Dla celów analizy podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health states utility*) uwzględniono dane EQ-5D-3L pochodzące z analizy post-hoc do badania ATTR-ACT.

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny HSU, którego przebieg przedstawiono w rozdziale 8. AE wnioskodawcy. W wyniku przeglądu do analizy nie włączono alternatywnych źródeł pozwalających na ocenę danych zastosowanych w analizie podstawowej (tj. pochodzących z badania ATTR-ACT).

Ograniczenia związane z przeprowadzonym przeglądem systematycznym użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

W modelu zastosowano dwa rodzaje HSU:

- związane ze stanem zdrowia wyrażonym w skali NYHA, które są równocześnie zależne od typu leczenia – dla interwencji i komparatora uwzględniono różne wartości HSU;
- związane z przeszczepieniem serca – w ramach analizy scenariuszowej.

Parametry związane ze stanami zdrowia określono na podstawie danych z badania ATTR-ACT gromadzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-3L, wyrażone w taryfie brytyjskiej.

Wartości użyteczności stanu zdrowia u chorych z przeprowadzonym przeszczepieniem serca zostały określone z uwzględnieniem danych z publikacji [redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy.

**Tabela 21. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia, wyrażonych w skali EQ-5D-3L, uwzględnionych w AE wnioskodawcy**

Wyszczególnienie	Vyndaqel, wartość (SD)	Placebo, wartość (SD)	Transplantacja serca, wartość (SD)
NYHA I	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NYHA II	[redacted]	[redacted]	
NYHA III	[redacted]	[redacted]	
NYHA IV	[redacted]	[redacted]	

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### Komentarz Agencji

Wszystkie wyniki analizy przedstawiono po skorygowaniu krzywej parametrycznej śmiertelności ogółem w ramieniu tafamidisu (Weibull zamiast gamma) – patrz rozdział 5.1.2. AWA, punkt Skuteczność kliniczna.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 22. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	■	■	■
QALY	■	■	■

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnym horyzoncie modelowania.

#### Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz kosztów-efektywności (ICER) dla ocenianego problemu decyzyjnego z perspektywy NFZ w wariancie z RSS i bez RSS w horyzoncie analizy. Zestawienie pozostałych wyników, przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (rozdział 3. AE wnioskodawcy).

Tabela 23. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – bez RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt substancji czynnych	■	■	■
Pozostałe koszty, w tym:	■	■	■
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia	■	■	■
Koszt hospitalizacji	■	■	■
<b>Koszty całkowite</b>	■	■	■

Tabela 24. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – z RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt substancji czynnych	■	■	■
Pozostałe koszty, w tym:	■	■	■
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia	■	■	■
Koszt hospitalizacji	■	■	■
<b>Koszty całkowite</b>	■	■	■

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnej technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Tabela 25. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności i kosztu-efektywności Vyndaqel w poszczególnych wariantach analizy (AE wnioskodawcy)

Typ analizy	RSS	Inkrementalny koszt [zł]	Inkrementalny efekt zdrowotny	Współczynnik ICUR [zł/QALY] / ICER [zł/LY]
Analiza kosztów-użyteczności (CUA)	■	■	■	■
	■	■		■
Analiza kosztów-efektywności (CEA)	■	■	■	■
	■	■		■

Przedstawione wartości (zarówno ICUR jak i ICER) znajdują się ■ progu opłacalności (190 380 zł), ■

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji nie **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania cen progowych zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem proggu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ, [redacted] przedstawione przez wnioskodawcę.

**Tabela 26. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii na podstawie ICUR. (AE wnioskodawcy)**

Lek	RSS	Progowa cena zbytu netto
Vyndaqel, tafamidis, 61 mg	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

Oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu są [redacted] niż cena wnioskowana niezależnie od [redacted]

W ocenie analityków Agencji przedstawione oszacowania, po skorygowaniu omyłki związanej z rozkładem zastosowanym w modelowaniu przeżycia, zostały przeprowadzone prawidłowo.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 5 alternatywnych wariantów oszacowań:

- Brak uwzględnienia jakości życia pacjentów (efektywnie analiza kosztów-efektywności) – wariant w AWA przedstawiono jako wynik równoległe do analizy kosztów-użyteczności;
- Brak stóp dyskontowych;
- Pominięcie względnej intensywności dawki (RDI = 100%);
- Uwzględnienie możliwości wykonania transplantacji serca u chorych;
- Zmianę założeń proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 35 parametrów, dla których przyjęto  $\pm 20\%$  odchylenie od wartości podstawowej. W szczególności ocenie wpływu na wyniki modelu poddawano założenia dotyczące:

- kosztu hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych;
- kosztu monitorowania i leczenia objawowego;
- względnej intensywności dawki;
- stóp dyskontowych;
- użyteczności stanów zdrowia.

Wartości parametrów alternatywnych przedstawiono wyłącznie w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

W analizie probabilistycznej przeprowadzono wielokrotne (1 000) symulacje metodą Monte Carlo, w których uwzględniono niepewność dla parametrów dychotomicznych i ciągłych. Uwzględniono, w zależności od typu zmiennej, rozkłady:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## Analiza scenariuszowa

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników ICER (wariant A) i ICUR (warianty B-E) oraz oszacowania cen progowych dla poszczególnych wariantów.

Tabela 27. Wyniki analizy scenariuszowej (model wnioskodawcy)

Wariant analizy	A	B	C	D	E
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progowa CZN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, progowa cena zbytu netto kształtuje się [redacted] ceny wnioskowanej,

## Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku analizy podstawowej po zmianie parametrów o  $\pm 20\%$  wartości podstawowej ma:

Powyższe czynniki mają ograniczony wpływ na ocenę opłacalności technologii względem scenariusza podstawowego analizy, zmiana części parametrów pozwala na osiągnięcie efektywności kosztowej. Oszacowania wskazują na stabilność wyników względem zmiany pojedynczego czynnika.

Na rysunku poniżej przedstawiono rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości o najwyższym wpływie na oszacowania w postaci wykresu tornado.

Rysunek 16. Rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] (model wnioskodawcy)

W rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA przedstawiono dodatkowe oszacowania [redacted]

## Probabilistyczna analiza wrażliwości

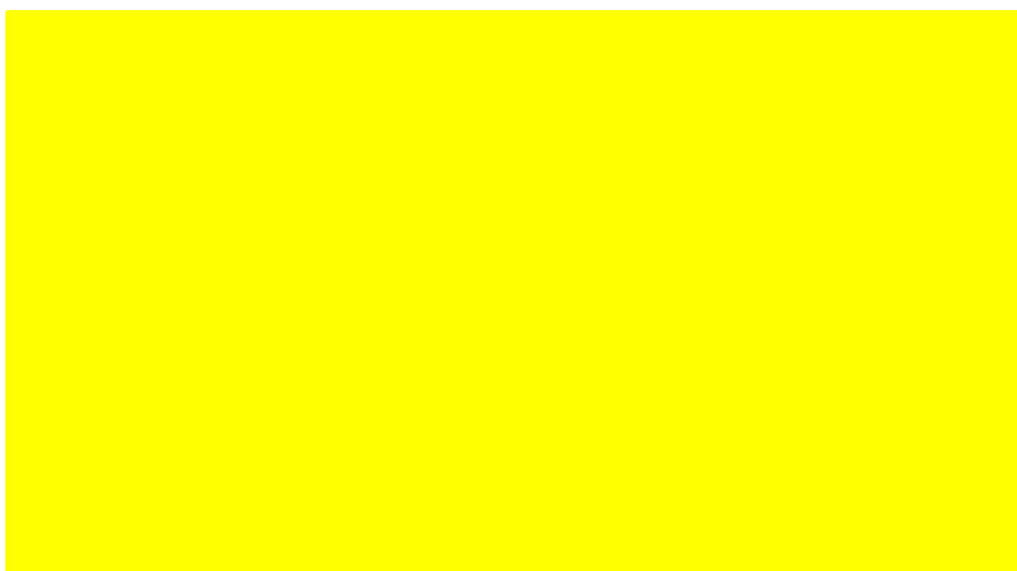
W poniższym podrozdziale przedstawiono wartości [redacted] z perspektywy NFZ (brak istotnych różnic wnioskowania dla pozostałych wariantów analizy) po aktualizacji wyników.

W wyniku przeprowadzonych symulacji stwierdzono, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii wynosi [redacted], średni probabilistyczny ICUR oszacowano na [redacted].

Na rysunkach poniżej zaprezentowano w ujęciu graficznym rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*). Wykresy uzupełniono o wartość progu opłacalności.



Rysunek 17. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności (model wnioskodawcy)



Rysunek 18. Wykres krzywej akceptowalności kosztów (model wnioskodawcy)

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Interwencję porównano z aktualnie dostępną technologią (najlepsza opieka standardowa).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo, jednakże przegląd ogranicza się wyłącznie do jednej bazy danych (MEDLINE)
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną ( $\pm 20\%$ wartości wybranych parametrów), scenariuszową oraz probabilistyczną

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- Głównym ograniczeniem modelu była konieczność ekstrapolowania krzywych OS w celu modelowania horyzontu życiowego. (...)

Komentarz Agencji - Ekstrapolacja krzywych OS nie stanowi głównego ograniczenia modelu, ponieważ jest to czynnik poddający się walidacji poprzez zastosowanie alternatywnych modeli dopasowania parametrycznego.

**Głównym ograniczeniem** jest przyjęcie w analizie założenia o stałej macierzy przejść między klasami NYHA w kolejnych cyklach na podstawie danych o strukturze liczby chorych w różnych momentach analizy (PLC – dane 6-miesięczne z okresu 24-30 miesiąca badania, TAF – dane 42 miesięczne z okresu 30-72 miesiąca badania), co ma istotny wpływ na pozostałe elementy, w tym na krzywe OS. Parametry te nie były równocześnie w sposób bezpośredni analizowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniono niepewność „gotowej” krzywej parametrycznej).

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

Komentarz Agencji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. AWA.

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Struktura modelu nie uwzględnia możliwości transplantacji wątroby, która jest, podobnie jak transplantacja serca, procedurą modyfikującą przebieg choroby;
- W modelu nie uwzględniono różnic między warunkami badania klinicznego a standardem leczenia chorych z ATTR-CM w tym lokalnego kontekstu:
  - ekonomiczno-społecznego - dostępność do leczenia objawowego chorych może być różna, stosowanie się do terapii farmakologicznej może być warunkowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z równocześnie stosowanymi technologiami, co może mieć wpływ na skuteczność terapii z zastosowaniem ocenianego leku.
  - środowiskowo-behawioralnego – skuteczność terapii w zakresie spowolnienia tempa progresji choroby zależy m. in. od stosowania się do pozostałego leczenia chorób współistniejących -w literaturze obserwuje się także wpływ przebiegu schorzenia na dalsze przestrzeganie zaleceń (Kardas 2014). Aspekt ten został częściowo uwzględniony poprzez uwzględnienie RDI, aczkolwiek jest to parametr oddziałujący wyłącznie na koszt technologii, który i tak będzie ponoszony w pełni przez płatnika.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż poleganie na danych ATTR-ACT może ograniczyć odniesienie do szerszej populacji. Jednak, jako że badanie ATTR-ACT i trwające badanie LTE odzwierciedlają najlepsze dostępne dane dotyczące skuteczności tafamidisu w leczeniu ATTR-CM w modelu zastosowano możliwie największą liczbę danych z badań, aby zachować wewnętrzną spójność z wynikami.
- Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości oszacowania trafności prognostycznej modelu, biorąc pod uwagę brak dostępności danych pochodzących z innych źródeł. Długoterminowe badanie przedłużające ATTR-ACT, które zastosowano do ekstrapolacji OS dla grupy tafamidisu reprezentowało najdłuższe dane kontrolne dostępne w badanym wskazaniu.

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Charakterystyka początkowa chorych pochodzi z badania ATTR-ACT, która może nie być zbieżna z charakterystyką populacji polskiej (w szczególności wiek chorych oraz zaawansowanie choroby).
- Tablice trwania życia, które zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym (możliwe do zastosowania w ramach analizy wrażliwości w opcji *Country specific all cause mortality*) uwzględniają populację brytyjską, a nie warunki polskie.
- Koszty leczenia objawowego zostały określone na podstawie danych z roku 2011 dla wybranych grup substancji stosowanych w leczeniu niewydolności serca, które indeksowano o wskaźnik inflacji w kategorii Zdrowie do roku 2023. Należy mieć na uwadze dwie kwestie:
  - W ramach zestawienia uwzględniono glikozydy naparstnicy, które są przeciwwskazane do stosowania u chorych w populacji docelowej (patrz uzgodniony program lekowy);
  - Struktura kosztów może nie być adekwatna do aktualnego stanu refundacyjnego, ponieważ z jednej strony zgodnie z charakterystyką początkową choroby mogą korzystać z części leków z katalogu A Obwieszczenia w ramach programu bezpłatnego dostępu (populacja 65+), z drugiej strony od 2011 roku w leczeniu choroby pojawiły się inne technologie, które mogą mieć wpływ na strukturę kosztu leczenia chorych z niewydolnością serca.

Ze względu na niski (w porównaniu do technologii wnioskowanej) udział kosztu leczenia objawowego w koszcie ogółem ograniczenie to nie wpływa istotnie na wnioskowanie z AE.

- Koszt kwalifikacji do programu lekowego został określony z uwzględnieniem kosztu analizy sekwencji kodującej genu TTR przy użyciu sekwencjonowania bezpośredniego metodą Sangera (550 zł), przy czym w koszcie nie uwzględniono izolacji materiału genetycznego, gdzie w cenniku tego samego podmiotu wskazano na wartość 120 zł (kod badania LGK\_14\_1 – Izolacja DNA z krwi obwodowej lub szpiku).
- Koszt monitorowania terapii w ramach programu lekowego przyjęto wyłącznie na podstawie świadczenia 5.08.07.0000026, które stosowane jest do rozliczania wizyty pacjenta raz na 3 miesiące. W ocenie analityków Agencji koszt ten jest oszacowany niewłaściwie z następujących powodów:
  - Jeżeli świadczenie rozliczane byłoby raz na 6 miesięcy, zastosowanie powinno mieć świadczenie 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (wartość punktowa 108,16 – 29,20zł / cykl po korekcie o cenę jednostki sprawozdawczej = 1,62 zł). Świadczenie rozliczane raz na 3 miesiące realizowane jest w programach lekowych, w których monitorowanie ma schemat co 3 miesiące lub częściej.



- Ustalony ryczałt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego powinien uwzględnić wycenę świadczeń (przynajmniej części) zawartych w punkcie 2. i 3. części Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu (lekowego).
- W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów pośrednich obciążenia chorobą.
- Użyteczności stanów zdrowia:
  - dane źródłowe pochodzą z nieopublikowanej analizy post-hoc badania dla tafamidisu (ATTR-ACT),
  - dane dla ramienia tafamidisu i placebo są różne – jako uzasadnienie wskazano, iż tafamidis jest leczeniem modyfikującym przebieg choroby, co niejako ma być związane z uzyskiwaniem wyższego wyniku. Należy jednocześnie wskazać, iż różnice między wartościami nie są klinicznie istotne (McClure 2017 – dla wartości brytyjskich, Henry 2020 – dla wartości polskich), za wyjątkiem klasy NYHA IV, aczkolwiek należy wskazać, iż różnica generowana jest głównie przez subpopulację z mutacją dziką (*Wild type*), w której wyniki są istotnie odmienne względem populacji z mutacją rodzinną (*Variant*). Na wykresie poniżej przedstawiono wizualne zestawienie różnic. W ocenie Agencji HSU powinny zależeć od stanu zdrowia, niezależnie od typu leczenia, z ewentualną korektą o wiek chorych.



**Rysunek 19. Zmiana EQ-5D-5L w zależności od klasy NYHA w poszczególnych ramionach (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)**

Wartość Total = użyteczności przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy w grupie NYHA I/ NYHA II

- nie odnaleziono alternatywnych źródeł danych o HSU pozwalających na walidację parametrów zastosowanych w AE wnioskodawcy.
- nie uwzględniono dekrementów użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych
- przeprowadzony przegląd systematyczny nie był wrażliwy na wyszukiwanie HSU w populacji z niewydolnością serca / kardiomiopatią, w której możliwe byłoby pozyskanie alternatywnych danych z podziałem na klasy niewydolności NYHA, co w obliczu braku danych dla ATTR-CM może stanowić alternatywne źródło danych, a w kontekście HSU dla transplantacji serca (które to dane nie dotyczą populacji z ATTR-CM) wskazuje na niespójność podejścia. Dodatkowo, wyszukiwanie przeprowadzono wyłącznie w bazie Medline, nie wykorzystano alternatywnych metod przeglądu zgodnie z dobrymi praktykami wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia (Ara 2017, Brazier 2019);
- Dane dotyczące HSU po transplantacji serca pochodzą z publikacji Long 2014 (analiza ekonomiczna), które realnie pochodzą z analizy ekonomicznej Sharples 2006, w której przedstawiono oszacowania kosztów-użyteczności dla urządzenia wspomagającego czynność komór serca (VAD, ang. *ventricular assist device*) jako terapii pomostowej u chorych przed transplantacją serca. Dane HSU w populacji po przeszczepie, gromadzone w latach 2002-2005 w 3 brytyjskich szpitalach, dla znacznej większości chorych pochodzą z kohorty równoległej, tj. nie poddanej takiemu zabiegowi (tamże, tabela 1.). W publikacji nie przedstawiono charakterystyki początkowej populacji pozwalającej na dopasowanie do ocenianego w niniejszej analizie problemu decyzyjnego.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną modelu. Nie przedstawiono walidacji konwergencji i zewnętrznej. Przedstawiono przegląd analiz ekonomicznych dla ocenianego lub zbliżonego problemu decyzyjnego bez zestawienia w wnioskami wynikającymi z oszacowań przeprowadzonych w AE wnioskodawcy.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 36):

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

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

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

W ocenie analityków Agencji model globalny funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych.

Stwierdzonym przez Agencję błędem jest problem z transkrypcją modelu do warunków lokalnych, która nie pozwala na przeprowadzenie właściwej probabilistycznej analizy wrażliwości bez modyfikacji zawartości komórki 'PSA Inputs'!G9 (PSA\_Seed) na wartości PRAWDA/FAŁSZ (kontrolka posiada wartości TRUE/FALSE, które są błędnie rozpoznawane przez funkcję =JEŻELI w kolumnie N wspomnianego arkusza) – brak takiej modyfikacji powoduje stały wybór wylosowanych jednokrotnie (po pierwszorazowym wylosowaniu) parametrów przedstawionych w kolumnie O arkusza 'PSA Inputs'.A

Nie stwierdzono innych błędów w funkcjonowaniu modelu mających wpływ na analizę.

#### Walidacja konwergencji

Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny analiz ekonomicznych (rozdział 7 AE wnioskodawcy), w których oceniano terapię z zastosowaniem tafamidisu i komparatora Agencja poddała weryfikacji i próbie syntezy wniosków.

W przeglądzie uwzględniono dwie publikacje – Kazi 2020 oraz raport CADTH 2020.

W publikacji Kazi 2020 przedstawiono analizę kosztów-użyteczności stosowania tafamidisu na podstawie danych z badania ATTR-ACT z zastosowaniem modelu Markowa, który nie był zależny od klasy NYHA. W modelu odtworzone zostały krzywe przeżycia (parametryzacja rozkładem Weibulla) dla obu ramion do 30 miesiąca, następnie przyjęto stały hazard względny wystąpienia zdarzeń między ramieniem interwencji i komparatora (przyjęto założenie o utrzymaniu efektu zdrowotnego), zmapowano użyteczności stanów zdrowia z KCCQ-OS na EQ-5D (na podstawie danych IPD pacjentów z publikacji Spertus 2005), zastosowano stopy dyskontowe dla kosztów i efektów wynoszące 3%, koszt technologii przyjęto na 225 tys. USD rocznie<sup>4</sup> (w niniejszej analizie bez RSS jest to kwota ██████████), uwzględniono koszty hospitalizacji i koszty leczenia objawowego.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami uzyskano 1,29 zdyskontowanego inkrementu QALY, przy równoczesnym zdyskontowanym inkrementalnym koszcie 1 135 000 USD, co dało ICUR = 880 000 USD/QALY. Po uwzględnieniu wartości polskich bez RSS oszacowanie ICUR wyniosłoby ok. 454 tys. zł. Zestawienie takie jednak obarczone jest błędem, ponieważ użyteczności stanów zdrowia zastosowane w publikacji Kazi 2020 były zależne od czasu trwania terapii a nie klasy NYHA, stąd inkrementalne wartości są istotnie różnie między wartościami w publikacji a modelu wnioskodawcy (co szczególnie widoczne jest w oszacowaniu różnicy w czasie przeżycia, dla TAF=4,83 w Kazi 2020 vs ██████████ w niniejszej AWA)

Celem oceny wpływu ujednoczenia krzywej parametrycznej przeprowadzono dodatkowe oszacowania, które przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

<sup>4</sup> Ok. 911 tys. zł według kursu średniego z dnia 15.02.2024 r., tabela 033/A/NBP/2024, bez korekty o parytet siły nabywczej, <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 15.02.2024 r.]

W raporcie CADTH 2020 przedstawiono analizę farmakoekonomiczną przeprowadzoną w kontekście kanadyjskiego systemu refundacyjnego z zastosowaniem modelu o tożsamej strukturze co w analizowanym problemie decyzyjnym dla megluminianu tafamidisu, w pełnej populacji chorych

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AE wnioskodawcy (tab. 34) ICUR wyniósł 247 069 dolarów kanadyjskich, generując 3,20 inkrementalnego QALY.

Należy wskazać, że CADTH przeprowadził własne oszacowania przyjmując alternatywne parametry: alternatywna parametryzacja krzywych przeżycia, założenie tożsamej długości pobytu w szpitalu, brak zmiany przerywania leczenia od 30 miesiąca, usunięcie różnic w przyjętych HSU, weryfikacja wielkości zużycia i kosztów aktualnej praktyki klinicznej oraz 100% adherence (RDI).

Po zastosowaniu ww. zmian oszacowanie ICUR wyniosło 443 694 dolarów kanadyjskich generując 2,02 inkrementu QALY.

W ramach wyszukiwania publikacji Agencja odnalazła publikację Rozenbaum 2022, w której zastosowano identyczny model jak w niniejszej analizie, uwzględniając amerykański kontekst refundacyjny, w której przeprowadzono wyłącznie ocenę wyników zdrowotnych. Należy podkreślić, iż ekstrapolacja krzywych parametrycznych w publikacji przeprowadzona została. Ekstrapolację przeprowadzono na podstawie danych z okresu 24-30 miesiąca w ramieniu PLC i 30-48 miesiąca w ramieniu TAF. Istotną różnicą są zastosowane HSU, gdzie wartości w klasie NYHA IV były istotnie wyższe w porównaniu z analizowanym problemem decyzyjnym. Wyniki były zbieżne z oszacowanymi wnioskodawcy z uwzględnieniem danych przedstawionych w AE wnioskodawcy.

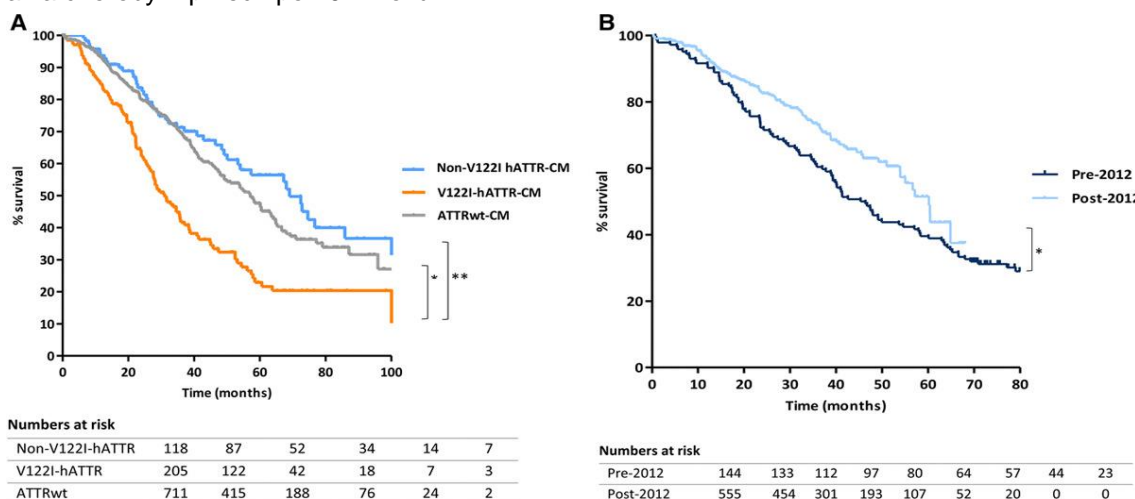
**Walidacja zewnętrzna**

Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne publikacji dotyczących długoterminowych obserwacji chorych z ATTR-CM, celem zestawienia z założeniami wnioskodawcy.

Do oceny włączono publikację Lane 2019, w której przedstawiono m.in. naturalną historię choroby populacji (kryterium wykluczenia było otrzymanie terapii modyfikującej przebieg choroby), dla której dane zbierano w latach 2000-2017. W analizie oceniono wyniki dla 1 034 chorych z ATTR-CM, w tym 711 z typem dzikim (mediana wieku 79 lat), pozostali z dziedzicznym typem ATTR (bez [mediana wieku 67 lat] i z mutacją V122I [mediana wieku 77 lat]). Populacja nie była oceniona pod kątem zaawansowania niewydolności w klasie NYHA, przedstawiono jednak wyniki śmiertelności od momentu rozpoznania choroby, co pośrednio można traktować jako warunki zbliżone do stanu w momencie włączenia do badania ATTR-CM.

Na poniższych wykresach przedstawiono przeżycie ogółem stratyfikowane wg. mutacji oraz względem momentu rozpoznania choroby – przed i po 2012 roku.



**Rysunek 20. Przeżycie całkowite od momentu rozpoznania ATTR-CM (Lane 2019)**

A – dane stratyfikowane względem typu choroby, B – dane stratyfikowane względem czasu rozpoznania choroby.

Dla porównania przyjęte założenie o śmiertelności w AE wnioskodawcy przy zastosowaniu rozkładu wskazują, że po 60 miesiącach przeżycie wynosi a dla ramienia PLC a dla TAF.



Rysunek 21. Przeżycie całkowite z rozkładem Gompertza w ramieniu PLC (model wnioskodawcy)

Dla porównania, zastosowanie w ramieniu PLC rozkładu [redacted] powoduje, że przeżycie całkowite w tym samym momencie wynosi [redacted] co jest dużo bardziej zbliżone (aczkolwiek nadal stanowi wartość niższą) do wartości obserwowanych w warunkach rzeczywistych, podobnie ryzyko względne jest klinicznie bliższe efektowi obserwowanemu w badaniu ( $HR_{30 \text{ mies.}} = 0,70$  – TAF vs PLC [Maurer 2018], wynik z fazą LTE  $HR = 0,50$  - TAF vs PLC->TAF [Elliott 2023]).



Rysunek 22. Przeżycie całkowite z rozkładem Weibulla w ramieniu PLC (model wnioskodawcy)

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W poniższym rozdziale przedstawiono dodatkowe oszacowania, w tym poszerzoną analizę scenariusza E przedstawionego w rozdziale 5.2.3. niniejszej AWA.

#### Scenariusz E

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

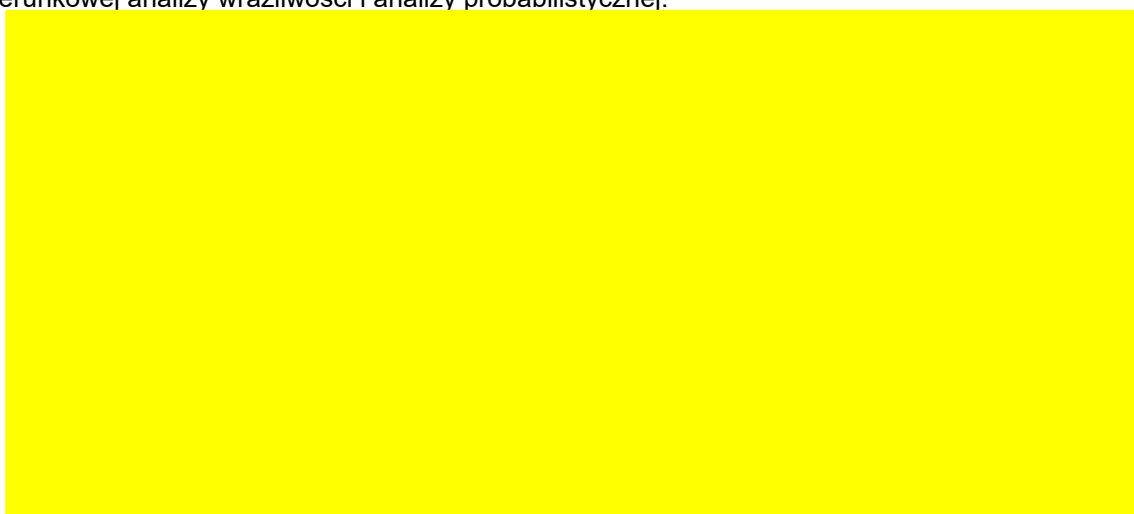
### Parametryzacja rozkładem Weibulla

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS wnioskodawcy, przy uwzględnieniu założenia, że w obu ramionach do ekstrapolacji krzywych przeżycia stosowany jest rozkład Weibulla.

Tabela 30. Zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszt oraz współczynniki efektywności – krzywe Weibulla (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Inkrement
LY			
QALY			
Koszt terapii			
ICER			
ICUR			
ICUR			

Zgodnie z tak przeprowadzonymi oszacowaniami, progowa CZN za opak. leku Vyndaqel wynosi , co jest wartością niż przedstawiona w analizie podstawowej. Poniżej przedstawiono dodatkowo wykresy jednokierunkowej analizy wrażliwości i analizy probabilistycznej.



Rysunek 26. Rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - krzywa OS Weibull, (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 27. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności – krzywa OS Weibull (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)





Rysunek 28. Wykres krzywej akceptowalności kosztów – krzywa OS Weibull, [redacted] (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Vyndaqel, preparatu zawierającego substancję czynną tafamidis, w postaci kapsułek miękkich, jako leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono najlepszą terapię standardową (w analizie placebo).

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ, po skorygowaniu omyłki w wyborze krzywej parametrycznej przeżycia całkowitego w ramieniu TAF, wyniósł [redacted], wartość ta znajduje się [redacted] aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY). Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy - [redacted] zł/opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA)  
[redacted] Wątpliwościami dotyczącymi założenia kosztu technologii wnioskowanej [redacted]
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia różnych dla interwencji i komparatora, które dodatkowo nie były skorygowane do lokalnych warunków – w odnalezionych analizach ekonomicznych wartości EQ-5D-3L były przedmiotem dostosowania do warunków lokalnych (CADTH 2020, Rosenbaum 2022);
- Niska jakość danych literaturowych, dla części danych brak dostępu w domenie publicznej.

Powyższe ograniczenia w istotny sposób wpływają na wnioskowanie dotyczące przedstawionej analizy ekonomicznej. W związku z powyższym analitycy Agencji przedstawili dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem konserwatywnych założeń dotyczących założeń o skuteczności i kosztów technologii wnioskowanej. Przedstawione wyniki w pełniejszy sposób pozwalają odpowiedzieć na cel przeprowadzonej analizy efektywności kosztowej ocenianej technologii – progowa CZN = [redacted] zł/opak.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Vyndaqel (tafamidis) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD 10 E85)”, na wydatki płatnika publicznego (NFZ) oraz wydatki wspólne — płatnika publicznego i pacjentów w Polsce. W analizie uwzględniono finansowanie prezentacji leku: Vyndaqel, kapsułki miękkie, 61 mg, opakowanie 30 x 1 kapsulek miękkich.

Horyzont czasowy analizy: 2-letni (okres obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji).

##### Scenariusz istniejący:

Scenariusz przedstawiający aktualną sytuację, tj. brak finansowania przedmiotowego leku. Wszyscy pacjenci otrzymują leki stosowane w ramach leczenia objawowego.

##### Scenariusz nowy:

Kategoria odpłatności: bezpłatnie.

Kwalifikacja do nowej, odrębnej grupy limitowej.

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji tafamidisu nie zmieni liczebności populacji docelowej, uwzględnionej w niniejszej analizie. Przyjęto, że tafamidis będzie stosowany u wszystkich zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### **Populacja docelowa**

Wielkość populacji oszacowano wykorzystując dane z ośrodków zajmujących się obecnie diagnozą i leczeniem ATTR-CM w Polsce.

Z powodu znacznego zróżnicowania pomiędzy krajami w zakresie istotnych cech demograficznych, takich jak pochodzenie, wiek czy zróżnicowanie genetyczne, wnioskodawca odstąpił od szacowania populacji na podstawie zagranicznych danych epidemiologicznych.

W analizie zdecydowano się oprzeć prognozy populacji pacjentów włączanych do programu lekowego na wiedzy i doświadczeniu ekspertów zajmujących się diagnostyką i leczeniem ATTR-CM w polskich ośrodkach.

Aby oszacować populację, która włączana będzie do programu lekowego w razie pozytywnej decyzji o refundacji, ekspertów klinicznych poproszono o wskazanie prognozowanej przez nich liczby włączeń do programu lekowego

w następnych latach w ośrodku, do którego przynależą.

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie (źródło danych).

- koszt wnioskowanego leku (wnioskodawca)
- koszty leczenia objawowego niewydolności serca (Czech 2013, GUS),
- koszty kwalifikacji do programu lekowego (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [57/2023/DSOZ], Zarządzenie nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ, cennik Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK)
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (Zarządzenie Nr 69/2023/DGL Prezesa NFZ)
- koszty hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (Zarządzenie nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ, Mapa NFZ)

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa.

[redacted]				

Perspektywa wspólna nie została wyodrębniona ze względu na znikome współpłacenie ze strony świadczeniobiorcy.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Brak uzasadnienia dla przyjętych wartości w wariantach minimalnym i maksymalnym
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Na potrzeby oszacowań kosztów leczenia objawowego wnioskodawca skorzystał z danych z 2011 r. opublikowanych w Czech 2013, które należy uznać za nieaktualne. Nie odnaleziono opisu działań wnioskodawcy mających na celu pozyskanie bardziej aktualnych danych, choć zostały one skorygowane o wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2012-2023
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowany lek nie jest finansowany z budżetu płatnika i nie figuruje w danych udostępnionych przez NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	we wniosku nie uwzględniono krzywej wejścia pacjentów zgodnej z analizami ([redacted]), suma opakowań w ciągu dwóch lat jest zgodna z analizami
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza scenariuszy minimalnego i maksymalnego

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe (art. 14 ustawy o refundacji). Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, co jest zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji).

Koszt komparatora, którym jest placebo wyniósł 0 zł, w obu scenariuszach stosowane jest leczenie objawowe oraz hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, które nie stanowią kosztu różnicującego.

Wpływ refundacji tafamidisu na budżet może być znaczny, biorąc pod uwagę wysoki koszt leku. Nawet przy znacznie obniżonej cenie, wpływ finansowania tafamidisu na budżet może być jeszcze większy, jeśli częstość występowania ATTR będzie większa niż założono obecnie. Dostępność skutecznego leczenia może również zintensyfikować częstość przeprowadzanych badań diagnostycznych, co będzie miało dalszy wpływ na zasoby finansowe płatnika.

Również wnioskodawca zwraca uwagę na istotną rolę diagnostyki: "Ekspert wskazuje na wyższe niż dotychczas liczby pacjentów nowo diagnozowanych uzasadniali prognozy aspektami takimi jak rosnąca świadomość lekarzy o kardiomiopatii transtyretynowej oraz polepszające się możliwości diagnostyczne, czy planowanie poszerzenia działalności diagnostycznej".

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W przypadku objęcia refundacją leku Vyndaqel w ramach scenariusza minimalnego

W przypadku objęcia refundacją leku Vyndaqel w ramach scenariusza maksymalnego

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Objęcie refundacją leku Vyndaqel będzie wiązało się ze wzrostem wydatków po stronie płatnika. Wzrost liczby rozpoznań kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej może przyczynić się do zwiększonego obciążenia budżetu płatnika.

W przypadku niniejszego problemu decyzyjnego, współpłacenie ze strony pacjenta jest znikome, stąd nie wyodrębniano perspektywy wspólnej.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wskazano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych: omalizumab (Xolair), certolizumab pegol (Cimzia), natalizumab (Tysabri) i sekukinumab (Cosentyx).

Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie [REDACTED]

[REDACTED] Tym samym jest to kwota przekraczająca szacowany wzrost kosztów w dwuletnim horyzoncie analizy, związanych z pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii, który na podstawie wyników analizy wpływu na budżet wynosi [REDACTED]

[REDACTED]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi ankietowanych przez Agencję ekspertów

Ekspert	Treść uwagi
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki - Konsultant wojewódzki w dz. kardiologii	Ekspert nie umieścił co prawda uwagi do samego programu lekowego (odp. na pyt. 14 w formularzu), ale wskazał potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii, co może mieć przełożenie na funkcjonowanie PL: <i>„Czynnikiem ograniczającym dostęp do programu lekowego może być konieczność wykonania zarówno scyntygrafii serca jak i badań genetycznych celem kwalifikacji do programu. W mojej opinii badanie scyntygraficzne może być wystarczające do rozpoznania ATTR, o ile u chorego z typowym obrazem wskazującym na kardiomiopatię amyloidową (w echokardiografii lub badaniu serca metodą rezonansu magnetycznego) zostanie stwierdzony sercowy wychwyt jednego z w/wym. dedykowanych znaczników w stopniu 2 lub 3 przy prawidłowych wynikach badań hematologicznych (wymienionych jako jedne z kryteriów kwalifikujących do programu lekowego) – jest to strategia postępowania zalecana w aktualnych (2021) Wytycznych ESC 2021 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca (Zeszyty Edukacyjne Kardiologia Polska 1/2022, strona 100) na podstawie Stanowiska odpowiedniej Grupy Roboczej Ekspertów ESC na ten temat (Garcia-Pavia i wsp.: <i>Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Journal of Heart Failure</i> 2021;23:512–526). Ponadto znalazło to odzwierciedlenie w aktualnym Stanowisku Ekspertów Polskiego Tow. Kardiologicznego (Grzybowski i wsp.: <i>Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. Kardiologia Polska</i> 2023;81(11):1167–1185).”</i>

### Uwagi analityków Agencji

W dziale „3. Monitorowanie skuteczności leczenia” wymienia się osiem badań, tymczasem pod listą tych badań znalazł się adnotacja o dziewięciu badaniach, że *„Badania monitorujące skuteczność leczenia wymienione w punktach 1-9 przeprowadza się co 6 miesięcy ( $\pm 14$  dni). Badanie z punktu 10, tj. RTG klatki piersiowej wykonuje się raz w roku ( $\pm 14$  dni).”* – zapis ten wymaga korekty.

W dziale „2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia” wymienia się 17 badań, natomiast adnotacją o częstotliwości tych badań odnosi się do 16 badań, tj. *„Badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia wymienione w punktach 1-16 przeprowadza się co 6 miesięcy ( $\pm 14$  dni)”* – brak jest odniesienia do „testu ciążowego (u kobiet w wieku rozrodczym)”.

### Dodatkowa prośba ze zlecenia kierowana do Agencji:

Minister w zleceniu do Agencji zwrócił się prośbą o wskazanie parametrów, które mogą posłużyć do oceny skuteczności leczenia wnioskowaną terapią.

Analitycy Agencji proponują wprowadzenie w części *Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu* w podpunktach 1. *Badania przy kwalifikacji* oraz 3. *Monitorowanie skuteczności leczenia* kwestionariusza ankiety EuroQol 5 dimensions 5-level (EQ-5D-5L) w połączeniu z wizualną skalą analogową (VAS)<sup>5</sup> w celu gromadzenia danych o jakości stanów zdrowia chorych i oceny wpływu stosowania ocenianej technologii na poprawę funkcjonowania pacjenta w postaci miary generycznej (względem proponowanych instrumentów specyficznych dla typu choroby). Dane powinny być zbierane w momencie kwalifikacji pacjenta (baseline) oraz w okresach monitorowania skuteczności terapii (raz na 6 miesięcy).

<sup>5</sup> <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/> [dostęp: 20.02.2024 r.]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vyndaqel (tafamidis) we wskazaniu Leczenie dziedzicznej lub typu dzikiego amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią (ATTR-CM) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22 stycznia 2024 przy zastosowaniu słów kluczowych Vyndaqel, Vyndamax, tafamidis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje:

- 4 pozytywne, w tym część z istotnymi warunkami (SMC 2023, CADTH 2022, HAS 2020, G-BA 2021/ IQWIG 2021).
- 3 negatywne (NICE 2021, NCPE 2020, ZN 2020), z których 2 (irlandzka i holenderska) zostały zaktualizowane – w Irlandii po negocjacjach cenowych, natomiast w Holandii – wskazano szereg warunków koniecznych do spełnienia celem refundacji leku.
- W Nowej Zelandii ocena trwa (od 2018 roku), natomiast w Walii odstąpiono od oceny (ze względu na proces w NICE).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na redukcję śmiertelności i hospitalizacji oraz na zapewnienie niezrealizowanych potrzeb pacjentów chorych na ATTR-CM. W rekomendacjach negatywnych i warunkowych zwraca się głównie uwagę na brak opłacalności kosztowej leczenia, brak wystarczająco solidnych analiz farmakoekonomicznych, problem z określeniem grupy osiągającej największe korzyści kliniczne ze stosowania leku. W kilku agencjach HTA wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Vyndaqel (tafamidis)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2021</b> (Wik. Brytania / Anglia)	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<b>Rekomendacja negatywna (HAS 2018)</b> Lek jest pierwszym ukierunkowanym na leczenie choroby (ATTR-CM). Dowody naukowe wskazują na redukcję śmiertelności i hospitalizacji wynikających ze stanu zdrowia pacjenta w porównaniu z placebo. Równocześnie wskazano, że korzyści są zależne od typu i zaawansowania choroby. Metody pomiaru zaawansowania ATTR-CM mają ograniczenia. Powyższe wpływa na ograniczenia związane z określeniem kto korzysta z leczenia i kiedy je zaprzestać. Współczynnik kosztów-efektywności przekracza wartość akceptowalną dla wydatkowania środków z NHS.
<b>SMC 2023</b> (Szkocja)	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> W rekomendacji wskazano, iż obowiązuje pod warunkiem zaakceptowanego porozumienia o dostępie chorych do leczenia (ang. <i>Patient Access Scheme</i> ) – na podstawie którego podjęto ocenę farmakoekonomiczną - lub gdy cena produktu będzie tożsama lub niższa niż w PAS.
<b>AWMSG 2020</b> (Walia)	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<b>Brak rekomendacji ze względu na ocenę NICE (patrz NICE 2021).</b> Należy równocześnie wskazać, iż ocena miała być przeprowadzona dla prezentacji 20 mg, która nie jest zarejestrowana w ocenianym wskazaniu.
<b>NCPE 2020</b> (Irlandia) Aktualizacja 2022 r.	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<b>Rekomendacja negatywna (2020)</b> Lek nie powinien być rozważany do refundacji ze środków publicznych do czasu poprawy efektywności kosztowej terapii w porównaniu z aktualnym standardem opieki. W marcu 2022 roku MZ Irlandii wyraził zgodę na refundację po negocjacjach cenowych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa poprzedzona podobnie brzmiącą rekomendacją z roku 2020.</b>  Refundacja leku może być realizowana wyłącznie po spełnieniu następujących kryteriów:</p> <p>A. Określenie kryteriów rozpoczęcia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Udokumentowana choroba kardiologiczna wynikająca z kardiomiopatią związaną z amyloidozą transtyretynową (ATTR-CM) <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Udokumentowany typ dziki ATTR-CM stwierdzony na podstawie poniższych kryteriów (łącznie): braku stwierdzenia genotypu rodzinnego (ang. absence of a <i>variant TTR genotype</i>), zajęcie serca potwierdzone w echokardiogramie, ze stwierdzeniem pogrubienia przegrody międzykomorowej powyżej 12 mm, pozytywna scyntygrafia z zastosowaniem pirofosforanu technetu-99m (Tc-99m-PYP) lub obecność złogów amyloidu w biopsji tkanek, a także identyfikacja białka prekursorowego TTR w badaniu immunohistochemicznym, scyntygrafii lub spektrometrii mas.</li> <li>1.2. Udokumentowany typ rodzinny ATTR-CM stwierdzony na podstawie poniższych kryteriów (łącznie): stwierdzenie genotypu rodzinnego TTR związanego z kardiomiopatią i fenotypem kardiomiopatycznym, ), zajęcie serca potwierdzone w echokardiogramie, ze stwierdzeniem pogrubienia przegrody międzykomorowej powyżej 12 mm, pozytywna scyntygrafia z zastosowaniem pirofosforanu technetu-99m (Tc-99m-PYP) lub obecność złogów amyloidu w biopsji tkanek.</li> </ol> </li> <li>2. Chorzy spełniający poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Stan NYHA I-III;</li> <li>2.2. Z udokumentowaną niewydolnością serca (co najmniej 1 hospitalizacja z powodu HF lub kliniczne stwierdzenie HF wymagające stosowania diuretyków);</li> <li>2.3. którzy wcześniej nie otrzymali przeszczepu serca lub wątroby;</li> <li>2.4. którzy nie mają implantów wspomagających pracę serca (CMAD, ang. <i>cardiac mechanical assist device</i>);</li> <li>2.5. którzy nie otrzymują innego leczenia modyfikującego przebieg ATTR.</li> </ol> </li> </ol> <p>B. Kryteria wyłączenia z leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie powinno być przerwane w przypadku: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Progresja do stanu NYHA IV;</li> <li>1.2. Otrzymanie przeszczepu serca lub wątroby;</li> <li>1.3. implementacja urządzenia CMAD</li> </ol> </li> </ol> <p>C. Warunki systemowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjent musi podlegać opiece u specjalisty z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu ATTR-CM</li> </ol> <p>D. Warunki cenowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obniżenie ceny.</li> </ol>
HAS 2020 (Francja)	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<p><b>Rekomendacja pozytywna (65% głosów za refundacją)</b>  Wskazano, że zasadnym jest określenie leku jako ASMR II (o istotnym wpływie klinicznym) u chorych z ATTR-CM</p>
ZN 2020 (Holandia) Aktualizacja 2021	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<p><b>Rekomendacja negatywna (ZN 2020)</b>  Stwierdzono istotne ograniczenia analizy ekonomicznej, która nie pozwala na określenie efektywności kosztowej terapii, w tym istotne niepewności i brak transparentności modelu farmakoekonomicznego.  Wskazano dodatkowo na bardzo wysokie wydatki z budżetu płatnika i prawdopodobny dalszy wzrost populacji stosującej leczenie ze względu na rozszerzenie diagnostyki ATTR-CM.</p> <p><b>Rekomendacja warunkowa (ZN 2021)</b>  W aktualizacji rekomendacji podmiot przedstawił ocenę farmakoekonomiczną o „wystarczającej do oceny jakości metodycznej”. Stwierdzono dalszy brak efektywności kosztowej przy założeniu progu opłacalności 80 tys. EUR (ICUR=151 050 EUR).  <u>Podsumowanie:</u>  ZN nie rekomenduje umieszczenia leku Vyndaqel 61 mg na liście 1B, chyba że zaistnieją poniższe przesłanki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. istotne obniżenie ceny leku (co najmniej 50%) – ze względu na istotny wpływ na budżet płatnika i wysoki współczynnik kosztów-użyteczności;</li> <li>2. zawarcie umowy o warunkach realizacji (jak dla leków sierocych) -szczegóły określono jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• określenie kryteriów rozpoczęcia i zakończenia leczenia;</li> <li>• stworzenie komisji (prawdopodobnie zespół koordynujący leczenie);</li> <li>• utworzenie rejestru celem gromadzenia i oceny efektywności terapii.</li> </ul> </li> </ol> <p>ZN wskazał jako celowe gromadzenie informacji o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie pierwotne populacji i liczba rzeczywiście rozpoznanych i leczonych;</li> <li>• realizacja wydatków w porównaniu z pierwotnymi oszacowaniami;</li> <li>• realizacja i zgodność umowy z pierwotnym założeniem.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Równocześnie ZN wskazał na zasadność refundacji wyłącznie dla osób ubezpieczonych, powyżej 18 r.ż. z typem dzikim lub dziedziczną ATTR-CM w klasie NYHA I-II.
<b>G-BA 2021/ IQWIG 2021 (Niemcy)</b>	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Zgodnie z treścią rekomendacji, stwierdzono istotne korzyści kliniczne ze stosowania tafamidisu w ocenianej populacji. W decyzji z roku 2020 wskazano korzyści kliniczne wyłącznie dla populacji NYHA I-II (wskazano na znaczne korzyści), natomiast w aktualizacji z roku 2021 wskazano na korzyści kliniczne również w klasie NYHA III (warte rozważenia).
<b>PHARMAC (Nowa Zelandia)</b>	Leczenie chorych z typem dzikim lub rodzinną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią u dorosłych.	<b>W trakcie oceny</b>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.12.2023, znak PLR.4500.1401.2023.21.DGO (data wpływu do AOTMiT 21.12.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Vyndaqel, Tafamidisum**, Kapsułki miękkie, 61 mg, 30, kaps., GTIN: 05415062359426 we wskazaniu zgodnym z programem lekowym „**Leczenie pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ICD 10 E85)**” w nowej grupie limitowej.

### Problem zdrowotny

Rozpoznanie amyloidozy, rozumianej jako kod główny E85, zgodnie z klasyfikacją jest to stan chorobowy przebiegający z odkładaniem amyloidu (z wyłączeniem ch. Alzheimerera):

- E85.0 – nieneuropatyczna dziedziczno-rodzinna amyloidoz (wrodzona, genetyczna), obejmująca stany takie jak: rodzinna gorączka śródziemnomorska oraz dziedziczna nefropatia amyloidowa;
- E85.1 – neuropatyczna amyloidoz dziedziczno-rodzinna obejmująca stan polineuropatii amyloidowej (wariant portugalski);
- E85.2 – amyloidoz dziedziczno-rodzinna, nieokreślona;
- E85.3 – wtórna amyloidoz układu obiegowego obejmująca amyloidozę związaną z hemodializą;
- E85.4 – amyloidoz ograniczona narządami, określana również jako zlokalizowana amyloidoz;
- E85.8 – inna amyloidoz;
- E85.9 – amyloidoz, nieokreślona.

Kod I43 jest przeznaczony do określenia kardiomiopatii w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej, w klasyfikacji została ujęta m.in. I43.1 – kardiomiopatia w chorobach metabolicznych, obejmująca stan amyloidozy serca.

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

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

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

Na podstawie danych pozyskanych z bazy NFZ SWIAD, w okresie 2014 – 2023 zidentyfikowano 207 pacjentów z jednoczesnym rozpoznaniem wg ICD-10 E85 (amyloidoz) i I42/I32 (kardiomiopatią). Tak zdefiniowaną kodami ICD-10 populację można uznać za potencjalnie odpowiadającą populacji docelowej.

### Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie stosowane jest farmakoterapia objawów niewydolności. Obecnie żadna stosowana technologia nie zostanie zastąpiona przez tafamidis, ponieważ leczenie objawowe niewydolności serca będzie musiało być nadal stosowane obok leczenia tafamidisem.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją ATTR-ACT wraz z dodatkową analizą LTE porównujących bezpieczeństwo i skuteczność dawek



80 mg i 20 mg megluminianu tafamidisu z placebo. Populację przyjmującą 80 mg MegT stanowiło łącznie 176 pacjentów a do grupy PLC zrekrutowano 177 pacjentów.

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

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

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

#### Skuteczność praktyczna

W badaniu retrospektywnym Ghoneem 2023 podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji u 38 z 421 (9%) pacjentów przyjmujących tafamidis doświadczyło zaostrzenia niewydolności serca (HFE) w porównaniu do 58 z 421 (13,8%) pacjentów nieprzyjmujących leku (OR 0,62;  $p=0,030$ ). W grupie tafamidisu zaobserwowano niższą śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do pacjentów nieleczonych tafamidisem (OR 0,61,  $p=0,016$ ), wyższe prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zdarzeń HFE (HR 0,61;  $p=0,018$ ) i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,619;  $p=0,011$ ) niż pacjenci nieleczeni tafamidisem.

W badaniu Takashio 2023, również retrospektywnym, w pełnej kohorcie badania grupa leczona tafamidisem wykazała istotnie korzystniejsze wyniki kliniczne niż grupa nieleczona w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacji z powodu niewydolności serca ( $p<0,001$ ).

#### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu ATTR-ACT po 30 miesiącach obserwacji raportowano 2 138 zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej tafamidis w dawce 80 mg (176 pacjentów), oraz 2 463 zdarzenia w grupie placebo (177 pacjentów). W grupie leczonych tafamidisem poważne zdarzenia odnotowano u 133 pacjentów (75,6%) a w grupie placebo u 140 pacjentów (79,1%), różnica nie była istotna (OR=0,82,  $p=0,4290$ ). Istotne różnice na korzyść tafamidisu w porównaniu do grupy placebo raportowano w przypadku częstości: zgonów z dowolnej przyczyny (NNT=7,79 [95%CI: 4,42; 33,03]), duszności (NNT=7,42 [4,54; 20,26]), biegunki (NNT=10,49 [5,76; 58,36]), nudności (NNT=11,14 [6,05; 70,64]) oraz wysięku opłucnowego (NNT=9,35 [5,74; 25,18]).

W badaniu skuteczności praktycznej Takashio 2023 raportowano zdarzenia niepożądane – w grupie leczonej tafamidisem 19 pacjentów (15%) przerwało leczenie, w tym z powodu: śmierci ( $n=9$ ), nasilenia niewydolności serca ( $n=2$ ), objawów żołądkowo-jelitowych ( $n=3$ ), swędzenia ( $n=1$ ), trudności w przyjmowaniu leków ( $n=1$ ), zaawansowanego raka trzustki ( $n=1$ ), krwotoku śródmózgowego ( $n=1$ ) i obaw związanych z wysokimi kosztami leczenia ( $n=1$ ).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Vyndaqel, preparatu zawierającego substancję czynną tafamidis, w postaci kapsułek miękkich, jako leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono najlepszą terapię standardową (w analizie placebo).

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ, po skorygowaniu omyłki w wyborze krzywej parametrycznej przeżycia całkowitego w ramieniu TAF, wyniósł [redacted], wartość ta znajduje się [redacted] aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY). Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy - [redacted] zł/opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA)  
[redacted] Wątpliwościami dotyczącymi założenia kosztu technologii wnioskowanej [redacted]
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia różnych dla interwencji i komparatora, które dodatkowo nie były skorygowane do lokalnych warunków – w odnalezionych analizach ekonomicznych wartości EQ-5D-3L były przedmiotem dostosowania do warunków lokalnych (CADTH 2020, Rosenbaum 2022);
- Niska jakość danych literaturowych, dla części danych brak dostępu w domenie publicznej.

Powyższe ograniczenia w istotny sposób wpływają na wnioskowanie dotyczące przedstawionej analizy ekonomicznej. W związku z powyższym analitycy Agencji przedstawili dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem konserwatywnych założeń dotyczących założeń o skuteczności i kosztów technologii wnioskowanej. Przedstawione wyniki w pełniejszy sposób pozwalają odpowiedzieć na cel przeprowadzonej analizy efektywności kosztowej ocenianej technologii – progowa CZN = [redacted]

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Według prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki (Konsultant wojewódzki w dz. kardiologii) „Czynnikiem ograniczającym dostęp do programu lekowego może być konieczność wykonania zarówno scyntygrafii serca jak i badań genetycznych celem kwalifikacji do programu. W mojej opinii badanie scyntygraficzne może być wystarczające do rozpoznania ATTR, o ile u chorego z typowym obrazem wskazującym na kardiomiopatię amyloidową (w echokardiografii lub badaniu serca metodą rezonansu magnetycznego) zostanie stwierdzony sercowy wychwyty jednego z w/wym. dedykowanych znaczników w stopniu 2 lub 3 przy prawidłowych wynikach badań hematologicznych (wymienionych jako jedno z kryteriów kwalifikujących do programu lekowego) – jest to strategia postępowania zalecana w aktualnych (2021) Wytycznych ESC 2021 dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca (Zeszyty Edukacyjne Kardiologia Polska 1/2022, strona 100) na podstawie Stanowiska odpowiedniej Grupy Roboczej Ekspertów ESC na ten temat (Garcia-Pavia i wsp.: Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Journal of Heart Failure 2021;23:512–526). Ponadto znalazło to odzwierciedlenie w aktualnym Stanowisku Ekspertów Polskiego Tow. Kardiologicznego (Grzybowski i wsp.: Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. Kardiologia Polska 2023;81(11):1167–1185).”

Analitycy Agencji zwracają również uwagę na pewne nieścisłości pojawiające się w treści programu lekowego. W dziale „3. Monitorowanie skuteczności leczenia” wymienia się osiem badań, tymczasem pod listą tych badań

znalazł się adnotacja o dziewięciu badaniach, że „*Badania monitorujące skuteczność leczenia wymienione w punktach 1-9 przeprowadza się co 6 miesięcy ( $\pm 14$  dni). Badanie z punktu 10, tj. RTG klatki piersiowej wykonuje się raz w roku ( $\pm 14$  dni).*” – zapis ten wymaga korekty. Ponadto, w dziale „2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia” wymienia się 17 badań, natomiast adnotacja o częstotliwości tych badań odnosi się do 16 badań, tj. „*Badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia wymienione w punktach 1-16 przeprowadza się co 6 miesięcy ( $\pm 14$  dni)*” – brak jest odniesienia do „testu ciążowego (u kobiet w wieku rozrodczym)”.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22 stycznia 2024 przy zastosowaniu słów kluczowych Vyndaqel, Vyndamax, tafamidis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje::

- 4 pozytywne, w tym część z istotnymi warunkami (SMC 2023, CADTH 2022, HAS 2020, G-BA 2021/ IQWIG 2021).
- 3 negatywne (NICE 2021, NCPE 2020, ZN 2020), z których 2 (irlandzka i holenderska) zostały zaktualizowane – w Irlandii po negocjacjach cenowych, natomiast w Holandii – wskazano szereg warunków koniecznych do spełnienia celem refundacji leku.
- W Nowej Zelandii ocena trwa (od 2018 roku), natomiast w Walii odstąpiono od oceny (ze względu na proces w NICE).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na redukcję śmiertelności i hospitalizacji oraz na zapewnienie niezrealizowanych potrzeb pacjentów chorych na ATTR-CM. W rekomendacjach negatywnych i warunkowych zwraca się głównie uwagę na brak opłacalności kosztowej leczenia, brak wystarczająco solidnych analiz farmakoekonomicznych, problem z określeniem grupy osiągającej największe korzyści kliniczne ze stosowania leku. W kilku agencjach HTA wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Analiza ekonomiczna</b>		
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia)</p> <p>Przeprowadzona analiza jednokierunkowa nie zawiera oszacowania cen zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania jest równy wysokości progu opłacalności dla każdego wariantu analizy wrażliwości (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).</p>	?/NIE	<p>Odpowiedź wnioskodawcy:  <i>Oszacowania cen zbytu netto wnioskowanej technologii dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdziale 3.1.1. analizy ekonomicznej. Oszacowania przeprowadzono przy pomocy narzędzi opisanych w punkcie 7.</i>            Uzupełniono wyłącznie analizę scenariuszy, dla analizy jednokierunkowej i probabilistycznej nie przedstawiono cen progowych.</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Damy 2021 Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021 Feb;23(2):277-285. doi: 10.1002/ehf.2027. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33070419; PMCID: PMC8048553.
- Elliott 2022 Elliott P, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2022, 15 (1): e008193
- Elliott 2023 Elliott P, Gundapaneni B, Sultan MB, Ines M, Garcia-Pavia P. Improved long-term survival with Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. *European Journal of Heart Failure.* 2023 Jul 26;25(11):2060–4.
- Ghoneem 2023 Ghoneem A, et al. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Current Problems in Cardiology,* June 2023;48(6):101667. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101667>
- Lockwood 2020 Lockwood PA, Le VH, O’Gorman MT, Patterson TA, Sultan MB, Tankisheva E, Wang Q, Riley S. The Bioequivalence of Tafamidis 61-mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 × 20-mg Capsules in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020 Oct;9(7):849-854. doi: 10.1002/cpdd.789. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196976; PMCID: PMC7754314.
- Maurer 2017 Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, Gundapaneni B, Hahn C, Riley S, Schwartz J, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail.* 2017 Jun;10(6):e003815. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003815. PMID: 28611125.
- Maurer 2018 Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine.* 2018 Sep 13;379(11):1007–16.
- Takashio 2023 Takashio S, et al. Clinical characteristics, outcome, and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Failure* 2023, 10(4): 2319-2329. First published: 18 April 2023. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14380>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACC 2023 Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2023;81(11):1076–126.
- AWMSG 2020 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tafamidis-vyndaqel1/> [dostęp: 22.01.2024 r.]
- ESC 2023 Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC guidelines for the management of Cardiomyopathies. *European Heart Journal.* 2023;44(37):3503–626.
- PHARMAC <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P000008puVW/p001126> [Dostęp: 22.01.2024 r.]
- PTK 2023 Grzybowski J, Podolec P, Holcman K, Gawor-Prokopczyk M, Jankowska E, Kostkiewicz M, et al. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish cardiac society. *Kardiologia Polska.* 2023;81(11):1167–85.
- WHF 2023 Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World heart federation consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Global Heart.* 2023;18(1):59

### Pozostałe publikacje

- Ara 2017 Ara, R.M. Brazier, J., Peasgood, T., Paisley S. The Identification, Review and Synthesis of Health State Utility Values from the Literature. *PharmacoEconomics,* 2017;35 (Suppl 1). pp. 43-55.
- Bohannon 2016 Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017 Apr;23(2):377-381. doi: 10.1111/jep.12629. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27592691. <https://doi.org/10.1111/jep.12629>
- Brazier 2019 Brazier J, Ara R, Azzabi I, Busschbach J, Chevrou-Séverac H, Crawford B, Cruz L, Karnon J, Lloyd A, Paisley S, Pickard AS. Identification, Review, and Use of Health State Utilities in Cost-Effectiveness Models: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health.* 2019 Mar;22(3):267-275. doi: 10.1016/j.jval.2019.01.004. PMID: 30832964
- CADTH 2020 CADTH. Pharmacoeconomic Review Report. TAFAMIDIS (Vyndaqel). April 2020.
- ChPL Vyndaqel Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel (22.09.2023)
- Henry 2020 Henry EB, Barry LE, Hobbins AP, McClure NS, O’Neill C. Estimation of an instrument-defined minimally important difference in EQ-5D-5L index scores based on scoring algorithms derived using the EQ-VT version 2 valuation protocols. *Value in Health.* 2020 Jul;23(7):936–44.

- Kardas 2014 Kardas P. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. *Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*. 2014;12(4):331-337
- Kazi 2020 Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Arnold SV, Sperry BW, Maurer MS, Shah SJ. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(15):1214-1224.
- Komunikat DGL 09/2023 Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8473.html> [dostęp: 15.12.2023 r.]
- Lane 2019 Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):16–26.
- Long 2014 Long EF, Swain GW, Mangi AA. Comparative survival and cost-effectiveness of advanced therapies for end-stage heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2014 May;7(3):470–8.
- McClure 2017 McClure NS, Sayah FA, Xie F, Luo N, Johnson JA. Instrument-defined estimates of the minimally important difference for EQ-5D-5L index scores. *Value in Health*. 2017 Apr;20(4):644–50.
- Rozenbaum 2022 Rozenbaum MH, Garcia A, Grima D, Tran D, Bhambri R, Stewart M, et al. Health impact of Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: An analysis from the Tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial (ATTR-act) and the open-label long-term extension studies. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2022 Aug 17;8(5):529–38.
- Sharples 2006 Sharples LD, Dyer M, Cafferty F, Demiris N, Freeman C, Banner NR, et al. Cost-effectiveness of ventricular assist device use in the United Kingdom: Results from the evaluation of ventricular assist device programme in the UK (EVAD-UK). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006 Nov;25(11):1336–43.
- Spertus 2005 Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. *American Heart Journal*. 2005 Oct;150(4):707–15.
- Spertus 2020 Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 17;76(20):2379-2390. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.542. PMID: 33183512. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097\(20\)37232-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-1097(20)37232-6)
- Szczeklik 2021 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2021



## 14. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

**Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 08.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#22	Search: #5 or #18 Filters: English, Polish, from 2023/3/1 - 2024/1/8	43
#19	Search: #5 or #18	191
#18	Search: #1 or #2 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	60
#3	Search: #1 or #2	465
#5	Search: #3 and #4	184
#4	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract]	10 849 751
#2	Search: "tafamidis"[Supplementary Concept]	213
#1	Search: Tafamidis[Title/Abstract] OR Vyndaqel[Title/Abstract]	435

**Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 08.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	(tafamidis or vyndaqel).ab,kf,kw,ti.	930
2	exp tafamidis/	1 413
3	1 or 2	1 477
4	(trial or study or systematic or metaanalysis or meta-analysis or "meta analysis").ab,kf,kw,ti.	12 917 729
5	3 and 4	555
6	limit 3 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	191
7	limit 3 to (meta analysis or "systematic review")	43
8	5 or 6 or 7	588
9	limit 8 to (english or polish)	582
10	limit 9 to dc=20230301-20240108	114

**Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 08.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(Tafamidis OR Vyndaqel):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date Between Mar 2023 and Jan 2024	15





<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------