

Analiza problemu decyzyjnego

Tafamidis (Vyndaqel[®], 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii.

Analiza Problemu Decyzyjnego

1 SPIS TREŚCI

1	SPIS TREŚCI	2
2	WKŁAD PRACY	3
3	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
4	STRESZCZENIE	6
5	CEL ANALIZY	8
6	PROBLEM ZDROWOTNY.....	10
6.1	Definiowanie problemu zdrowotnego	10
6.2	Etiologia i patogenezę	10
6.3	Rozpoznawanie	12
6.4	Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	13
6.5	Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
6.5.1	Epidemiologia.....	22
6.5.1	Obciążenie chorobą	22
6.6	Aktualne postępowanie medyczne.....	25
6.6.1	Leczenie.....	25
6.6.2	Wytyczne kliniczne	27
6.6.2.1	Wytyczne polskie	27
6.6.2.2	Wytyczne zagraniczne	27
6.6.2.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych	30
6.7	Wybór populacji docelowej.....	31
6.7.1	Dane epidemiologiczne	32
6.7.2	Liczebność populacji docelowej	35
7	INTERWENCJA OCENIANA.....	37
7.1	Opis świadczenia.....	37
7.1.1	Mechanizm działania	37
7.1.2	Wskazania rejestracyjne	37
7.1.3	Wskazanie wnioskowane.....	37
7.1.4	Dawkowanie i sposób podania.....	37
7.1.5	Przeciwwskazania	38
7.1.6	Działania niepożądane	38
7.1.7	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	39
7.1.8	Informacje dotyczące rejestracji leku Vyndaqel® [12]	40
7.2	Rekomendacje refundacyjne dla tafamidisu.....	40
7.2.1	Rekomendacje polskie (AOTMiT)	41
7.2.2	Rekomendacje zagraniczne	41
7.2.3	Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniami	42
8	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA.....	44
8.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	44
9	EFEKTY ZDROWOTNE	47
10	TYP BADANIA.....	51
11	PODSUMOWANIE	52
12	SPIS TABEL I DIAGRAMÓW	54
13	REFERENCJE.....	55

2 Wkład pracy

[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	Aktualizacja analizy problemu decyzyjnego.
[REDAKTOWANE]	Aktualizacja analizy problemu decyzyjnego.
[REDAKTOWANE]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową.

Data zakończenia analizy: 09.03.2018 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną oraz korektę językową.

Konflikt interesów

Raport HTA został sfinansowany przez firmę *Pfizer Polska Sp. z o.o.* Innych konfliktów interesów nie odnotowano.

[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna (wersja 1.0), Warszawa 19 sierpnia 2014 r.
[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]	Wewnętrzna kontrola jakości, korekta językowa oraz kontrola merytoryczna.

^ Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów

Data zakończenia pierwotnej analizy: 19.08.2014 r.

3 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
Σ3 NTSF nds	<i>Summated 3 nerve tests –small-fiber normal deviates</i>	Złożony wynik funkcji włókien małych (cienkich) nerwów
Σ7 NTs nds	<i>Summated 7-nerve tests –normal deviates,</i>	Złożony wynik funkcji włókien dużych (grubych) nerwów
AL	<i>amyloid light-chain</i>	Amyloidoza łańcuchów lekkich
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	-	Analiza problemu decyzyjnego
ATTReuNET	<i>European consensus for diagnosis, management, and treatment of TTR-FAP</i>	Wytoczne europejskie dotyczące TTR-FAP
ATC	-	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	-
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	-
CADT	<i>Compound Autonomic Dysfunction Test</i>	Skala służąca do oceny funkcji układu autonomicznego
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>	-
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
IBD	<i>International Birth Date</i>	Data pierwszej międzynarodowej rejestracji leku
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	-
mBMI	<i>Modified Body Mass Index</i>	Zmodyfikowany wskaźnik masy ciała
MNT	<i>Modified Norris Test</i>	Zmodyfikowana skala Norrisa
msc.	<i>Month</i>	Miesiąc
MZ	-	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	-
NIS	<i>Neuropsychological Impairment Scale</i>	Skala służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii
NIS-LL/UL	<i>Neuropathy Impairment Scale – Lower Limbs/Upper Limbs</i>	Podskala skali NIS służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii w kończynach dolnych/ górnych
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
NORD	<i>The National Organization for Rare Disorders</i>	Amerykańska Organizacja ds. Chorób Rzadkich
OJRD	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	Czasopismo specjalizujące się w chorobach rzadkich
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	-
PTAC	-	-
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
pkt.	-	Punkt

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>	Okresowy raport dot. oceny bezpieczeństwa
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>	Kwas rybonukleinowy
SAEs	<i>Serious adverse events</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SF-36	<i>The Short Form (36) Health Survey</i>	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	-
TAF	<i>Tafamidis</i>	Tafamidis
TQOL	<i>Total quality of life</i>	Całkowita jakość życia oceniona na podstawie skali <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>
TTR	<i>Transthyretin</i>	Transtyretyna
TTR-FAP	<i>Tansthyretin familial amyloid polyneuropathy</i>	Rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa
TUDCA	<i>Tauroursodeoxycholic acid</i>	Kwas tauroursodeoksycholowy
URPLiPB	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Val122Ile	-	Typ mutacji w genie kodującym białko TTR w ramach, której walina w pozycji 122 zostaje postawiona przez inny aminokwas – izoleucynę
Val30Met	-	Typ mutacji w genie kodującym białko TTR w ramach, której walina w pozycji 30 zostaje postawiona przez inny aminokwas – metioninę
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
ww.	-	Wyżej wymienione
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>	Liczba lat życia skorygowana jego jakością
QOL-DN	<i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>	Kwestionariusz oceny jakości życia wykorzystywany m.in. w neuropatii cukrzycowej

4 Streszczenie

<p>Cel opracowania</p>	<p>Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku Vyndaqel® (substancja czynna: tafamidis 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii, zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Dorośli chorzy na amyloidozę transtyretynową, w I stadium (stopniu) objawowej polineuropatii. Leczenie ma na celu opóźnienie wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Wybrana populacja ściśle spełnia wymogi zaproponowane w programie lekowym [46] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Vyndaqel® [12].</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencją jest megluminian tafamidisu (Vyndaqel®, kapsułka, 20 mg). Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg. Lek należy przyjmować doustnie, raz na dobę.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT [6] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [49]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologię opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinie ekspertów medycznych.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych standardem leczenia jest przeszczepienie wątroby, które należy przeprowadzić jak najszybciej. W czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, chorym na TTR-FAP (ang. <i>transthyretin familial amyloid polyneuropathy</i>) należy podawać dostępne leki zatwierdzone w tym wskazaniu, do których należy tafamidis oraz leczenie objawowe.</p> <p>W związku z tym, za jedyne dostępne leczenie farmakologiczne należy uznać tafamidis. Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne tafamidisem nie zastępuje przeszczepienia wątroby. Jego celem jest opóźnienie progresji choroby (tj. opóźnienie wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych) w oczekiwaniu na przeszczepienie tego narządu, w związku z czym przeszczep wątroby nie stanowi komparatora dla tafamidisu.</p> <p>W Polsce nie stosuje się innego leczenia TTR-FAP niż leczenie objawowe, które należy uznać za komparator dla tafamidisu.</p> <p>W ramach leczenia objawowego neuropatii obwodowej stosuje się leki p/bólowe, terapię zaburzeń odżywiania, fizjoterapię. W przypadku neuropatii autonomicznej głównym celem leczenia jest zmniejszenie objawów niedociśnienia ortostatycznego, zaburzeń trawiennych i zaburzeń w funkcjonowaniu dróg moczowych [3].</p>
<p>Obciążenie społeczno-ekonomiczne</p>	<p><i>Perspektywa pacjenta</i></p> <p>TTR-FAP istotnie obniża jakość życia pacjentów [22]. Na obniżenie jakości życia wpływa między innymi stopniowa utrata możliwości poruszania się i sprawności fizycznej. Ostatecznie pacjenci mogą być zmuszeni do poruszania się na wózku inwalidzkim. [47] Objawy choroby pojawiają się w wieku dorosłym i stopniowo prowadzą do wyniszczenia i zgonu. [4]</p> <p>Na negatywne postrzeganie choroby wpływają również zaburzenia ze strony układu pokarmowego – biegunki na przemian z zaparciami. [45]</p> <p>Ponadto, na pacjentów negatywnie wpływa świadomość, że po przeszczepie wątroby będą potrzebowali wsparcia i opieki. [27]</p> <p>W celu oceny jakości życia pacjentów z TTR-FAP stosuje się najczęściej kwestionariusz <i>Norfolk Quality of Life Questionnaire</i> wykorzystywany w neuropatii cukrzycowej. [61, 62]</p> <p>Z perspektywy świadczeniodawcy ważnym aspektem będą koszty leczenia TTR-FAP. Należy tutaj uwzględnić m.in. koszty rozpoznania, diagnostyki, koszty leczenia powikłań, w tym koszty leczenia objawowego, obejmujące leczenie objawów polineuropatii czuciowo-ruchowej, leczenie objawów ze strony układu pokarmowego, leczenie okulistyczne, zaburzeń serca, czy niedociśnienia ortostatycznego. [3]</p>

Punkty końcowe	<p><u>Analiza kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Jakość życia (TQOL, SF-36); ▪ Odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL (ang. <i>Neuropathy Impairment Scale – Lower Limbs</i>); ▪ Stabilizacja tetrameru TTR; ▪ Złożony wynik funkcji włókien małych / dużych nerwów; ▪ Stopień rozwoju niepełnosprawności – skala Karnofsky'ego; ▪ Stopień upośledzenia sprawności kończyn dolnych (NIS-LL) i górnych (NIS-UL); ▪ Ocena stanu odżywienia chorego za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała wskaźnika (ang. <i>Modified Body Mass Index</i>, mBMI); ▪ Ocena parametrów funkcji serca; ▪ Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia/działania niepożądane, utraty/rezygnacje z badania.
	<p><u>Analiza ekonomiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lata skorygowane o jakość życia (ang. <i>quality adjusted life years</i>, QALY); ▪ Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i>, ICUR); ▪ Koszty całkowite.
	<p><u>Analiza wpływu na budżet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wpływ na budżet świadczeniobiorcy, ▪ Wpływ na system ochrony zdrowia, ▪ Aspekty etyczne i społeczne.

Typ badania	<p>Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [6], do analizy głównej (efektywności eksperymentalnej) zostaną włączone (zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych) badania pierwotne o najwyższej wiarygodności.</p>
	<p>Do analizy efektywności eksperymentalnej włączone będą (w pierwszej kolejności) randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. Ze względu na rzadki charakter choroby do analizy efektywności eksperymentalnej włączano również dowody niższej wiarygodności¹ (tj. badania eksperymentalne z II poziomu dowodów wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [6]).</p> <p>Analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa) zostanie oparta na identyfikacji badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (obserwacyjnych, postmarketingowych, rejestrów) analizujących tafamidis w postaci doustnej w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w I stadium objawowej polineuropatii (w przypadku nie zidentyfikowania publikacji pełnotekstowych, dopuszcza się włączenie abstraktów i /lub posterów konferencyjnych).</p> <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL, [REDACTED] oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. <i>European Medicines Agency</i>), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. <i>Food and Drug Administration</i>).</p>

¹Takie podejście jest jak najbardziej uzasadnione i zgodnie z wytycznymi AOTMiT „W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.”

5 Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel® w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii.

W analizach wymiennie stosuje się określenie stopień/stadium. Odnosi się to do 3-stopniowej skali TTR-FAP (wg *Coutinho 1980* [17]), w której w języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które z kolei w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień/stadium.

Tafamidis w analizowanym wskazaniu znajduje się na liście leków sierocych dopuszczonych do obrotu w Europie [31], ponieważ jest przeznaczony dla bardzo wąskiej grupy chorych (aktualna liczba chorych w Polsce kwalifikująca się do leczenia ocenianą interwencją to 3 osoby [38]). Stąd wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi w Unii Europejskiej, należałoby zaklasyfikować do grupy chorób ultrarzadkich.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [6], w schemacie PICO(S) (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badania, ang. population, intervention, comparators, outcomes, study), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe, które będą przedmiotem oceny w ramach raportu HTA.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [49] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku amyloidozy transtyretynowej u dorosłych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie klinicznej, zgodnie z praktyką kliniczną leczenia rodzinnej transtyretynowej polineuropatii

amyloidowej w Polsce, przeprowadziło 2 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie neurologii). Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie klinicznej (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku pdf [38]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (*Pfizer Polska Sp. z o.o.*).

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

6 Problem zdrowotny

6.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

ICD-10: Skrobiawica układowa dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna (E85.1)

Rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa (TTR-FAP, ang. *transthyretin familial amyloid polyneuropathy*) należy do dziedzicznych neuropatii obwodowych o najcięższym nasileniu. Poza ogniskami występowania endemicznego jest to rzadka, postępująca i nieodwracalna choroba układowa. Prowadzi do stopniowej niepełnosprawności oraz zgonu chorego wynikającego z wyniszczenia organizmu [4].

W literaturze można odnaleźć kilka nazw skrótowych odnoszących się do rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej m.in. TTR-FAP, ATTR (ang. *TTR-related amyloidosis*) oraz FAP (ang. *familial amyloid polyneuropathy*). W analizie przyjęto skrót TTR-FAP.

Pojęciem *amyloidoza* (skrobiawica) określa się grupę schorzeń, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych włókien białkowych o strukturze patologicznej [30, 57]. Włókna te (tzw. amyloidy) są odporne na proteolizę i powodują ciężkie uszkodzenie oraz zaburzenia czynności zajętych narządów [30].

6.2 Etiologia i patogeneza

Transtyretyna (TTR) to białko transportowe odpowiedzialne za przenoszenie hormonów tarczycy oraz witaminy A za pośrednictwem kompleksu z retinolem [64]. Wytwarzana jest głównie w wątrobie (w 95%) oraz w splotach naczyńkowych mózgu i nabłonku barwnikowym siatkówki [10].

Prawidłowo zsyntetyzowana transtyretyna krąży w krwiobiegu w postaci struktury składającej się z czterech podjednostek połączonych białka, tworzących formę tetrameryczną [50].

Rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa jest chorobą dziedziczną jako cecha autosomalna dominująca [57]. W głównej mierze choroba ta jest spowodowana mutacją punktową w genie kodującym białko TTR [50]. W wyniku mutacji następuje zmiana jednej z reszt aminokwasowych, co prowadzi do zmiany struktury białka. W wyniku substytucji aminokwasów dochodzi do destabilizacji białka i jego przekształcenia z formy tetramerycznej w monomery i w konsekwencji do wytrącania się białka w wyniku działania bodźców fizycznych i chemicznych [28].

Monomery mają właściwości amyloidogenne, a powstałe włókna amyloidowe odkładają się następnie w nerwach obwodowych i autonomicznych, powodując

neurodegenerację i upośledzenie funkcji neurologicznych. Odkładające się włókna amyloidowe przyczyniają się do powstania neuropatii czuciowo-ruchowej z towarzyszącymi objawami ze strony układu autonomicznego. Ostatecznie choroba prowadzi do zgonu chorego [50].

Przypuszcza się także, że rolę w patogenezie polineuropatii amyloidowej może odgrywać osłabienie naturalnych mechanizmów obronnych związane ze starzeniem się organizmu. Wskazuje na to fakt, że amyloidozy dziedziczne objawiają się dopiero w późniejszym wieku [30]. Mimo obecności mutacji w genie kodującym TTR, chorzy nie mają objawów klinicznych choroby, aż do osiągnięcia średniego wieku. Po wystąpieniu objawów klinicznych, zwykle choroba postępuje szybko [28].

Dotychczas zidentyfikowano ponad 50 rodzajów mutacji w genie kodującym TTR, jednak najczęściej dochodzi do zmiany waliny w metioninę w pozycji 30 (Val30Met) oraz alaniny w treoninę w pozycji 60. Mutacja Val30Met występuje we wszystkich rasach i grupach etnicznych, natomiast drugi wymieniony typ mutacji najczęściej dotyczy Anglików i osób pochodzenia irlandzkiego [28].

Amyloidoza może być ograniczona do jednego narządu (amyloidoza miejscowa) lub może być związana z zajęciem wielu narządów (amyloidoza układowa) [64].

Klasyfikacja amyloidozy oparta jest na rodzaju białek prekursorowych, wytwarzających złogi amyloidu oraz na obrazie klinicznym [57]. Dotychczas opisano ponad 25 rodzajów białek będących przyczyną amyloidozy układowej oraz 9 białek związanych z rozwojem amyloidozy serca [39]. Poszczególne rodzaje amyloidu różnią się powinowactwem do narządów docelowych, jednak najczęściej są one zlokalizowane w nerkach, wątrobie, układzie sercowo-naczyniowym, przewodzie pokarmowym oraz obwodowym i autonomicznym układzie nerwowym [64].

Tabela 1 Klasyfikacja amyloidozy [28, 39, 57]

Typ amyloidozy	Rodzaj amyloidu	Zajęte narządy	Cechy charakterystyczne
Amyloidoza układowa			
Amyloidoza pierwotna (AL14)	Łańcuchy lekkie immunoglobulin (kappa lub lambda)	Serce (<60% przypadków), nerki, wątroba, tkanka łączna, układ nerwowy obwodowy i autonomiczny, układ pokarmowy	Dyskrazja plazmocytów. Skojarzona jest ze szpiczakiem plazmocytowym. Może być miejscowa (skóra, węzły chłonne, pęcherz moczowy).
Amyloidoza wtórna (AA)	Amyloid A (powstaje z osoczowego białka ostrej fazy)	Nerki, rzadko serce (<10%)	Związana z przewlekłymi chorobami zapalnymi (np. reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie, choroba Leśniowskiego-Crohna, gruźlica, rodzinna gorączka śródziemnomorska).

Typ amyloidozy	Rodzaj amyloidu	Zajęte narządy	Cechy charakterystyczne
Amyloidoza rodzinna (TTR-FAP)	Zmutowana transtyretyna	Serce, nerki, obwodowy i autonomiczny układ nerwowy	Dziedziczenie autosomalne dominujące. Ponad 80 mutacji punktowych.
Amyloidoza starcza układowa (SSA)	Transtyretyna	Serce	Głównie dotyczy starszych mężczyzn. Powolna progresja objawów.
Amyloidoza A (ApoA1)	Zmutowana apolipoproteina A1	Serce, nerki, wątroba, układ nerwowy	Głównie dotyczy nerek
Amyloidoza A (ApoA2)	Apolipoproteina A2	Nerki, serce	
Fińska dziedziczna amyloidoza (AGel)	Gelsolina	Układ nerwowy, oko, nerki*	Rodzinna polineuropatia, zwyrodnienie siateczkowe rogówki, nefropatia, neuropatia nerwów czaszkowych.
AFib	Fibrynogen A α	Nerki	Rodzinna amyloidoza z nefropatią.
ALys	Lizozym	Nerki, wątroba, śledziona	
Amyloidoza z izolowanym zajęciem przedsionków (AANF)	Przedsionkowy peptyd natriuretyczny	Przedsionki serca	Bardzo częsta. Może prowadzić do zwiększenia ryzyka migotania przedsionków.
Amyloidoza związana z β 2-mikroglobuliną	β 2-mikroglobulina	Kości i stawy, serce*	Związana z długotrwałą dializoterapią. Zajęcie serca zwykle nie jest istotne klinicznie. Zespół cieśni nadgarstka, ból i obrzęk stawów, patologiczne złamania, kości, zaburzenia serca
Amyloidoza miejscowa			
A β	Amyloid β	Układ nerwowy	Choroba Alzheimera, zespół Downa, skrobawicza angiopatia mózgowa
AIAPP	Amyloid wysp Langerhansa	Trzustka	Cukrzyca typu 2, insulinoma.
ACal	Kalcytonina	Tarczycy	Rak rdzeniasty tarczycy
ACys	Cystatyna C	Układ nerwowy	Skrobawicza angiopatia mózgowa

* Wnioski na podstawie objawów wskazanych w źródłach

6.3 Rozpoznawanie

Proces diagnostyczny opiera się na dwóch składowych – pierwsza to podejrzenie kliniczne, na które składa się wstępna diagnoza TTR-FAP (historia rodzinna, badania przedmiotowe), druga to potwierdzenie diagnostyczne za pomocą dokładniejszych narzędzi diagnostycznych takich jak histopatologia i badania genetyczne [2].

Prawidłowe rozpoznanie TTR-FAP jest trudne i wymaga zastosowania odpowiednich metod. Okres jaki mija pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów a postawieniem rozpoznania waha się w zakresie 2-6 lat. Jest to spowodowane brakiem wywiadu rodzinnego, nietypowymi objawami klinicznymi (zróżnicowane fenotypy), zmiennymi zaburzeniami

autonomicznymi, trudnościami w wykryciu złogów amyloidowych w trakcie pojedynczej biopsji tkankowej oraz rzadkim wykorzystaniem analizy genów kodujących TTR w trakcie rozpoznania idiopatycznej polineuropatii. Odpowiednią metodę wykrycia amyloidów stanowią biopsja oraz sekwencjonowanie genu kodującego TTR, mające na celu identyfikację mutacji w obrębie genu [4].

Najczęściej wykonuje się biopsję podskórnej tkanki tłuszczowej powłok brzusznych, z uwagi na małą inwazyjność i łatwą powtarzalność [58]. Rzadziej wykonywana jest biopsja odbytnicy lub nerki. Głównie jest ona przeprowadzana w przypadku współistnienia objawów zajęcia tych narządów [64].

Z pobranej tkanki wykonywany jest rozmaz, który następnie po uprzednim wysuszeniu wybarwiany jest czerwienią Kongo. W czasie oceny przygotowanego materiału w mikroskopie polaryzacyjnym wybarwione czerwienią Kongo złogi amyloidowe, zmieniają kolor na zielony w wyniku działania światła spolaryzowanego, co umożliwia ich identyfikację. Jednakże czułość tej metody jest niewystarczająca, dlatego też niestwierdzenie obecności złogów nie wyklucza obecności choroby. W przypadku części chorych konieczne jest zatem przeprowadzenie biopsji wielokrotnych. [4, 57].

Identyfikacja typu amyloidozy odbywa się na podstawie wyniku badania immunohistochemicznego przeprowadzanego z użyciem odpowiednich przeciwciał, jednak z uwagi na małą czułość i swoistość przeciwciał monoklonalnych metoda ta może być mało wiarygodna. Dokładniejszą metodą, określającą typ białka prekursorowego amyloidu, jest sekwencjonowanie aminokwasów tworzących włókna amyloidu [64].

Analiza genu kodującego białko TTR jest często stosowaną metodą diagnostyczną w krajach endemicznych, ukierunkowaną na mutację Val30Met. W krajach nieendemicznych analiza ta umożliwia identyfikację nowych mutacji wśród chorych z potwierdzoną neuropatią amyloidową [4].

TTR-FAP jest chorobą dziedziczną, dlatego podstawą rozpoznania może być także dodatni wywiad rodzinny oraz współwystępowanie objawów polineuropatii [64].

6.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy i przebieg choroby

TTR-FAP jest chorobą dziedziczną, dlatego też w każdej rodzinie choroba rozpoczyna się w podobnym wieku [57].

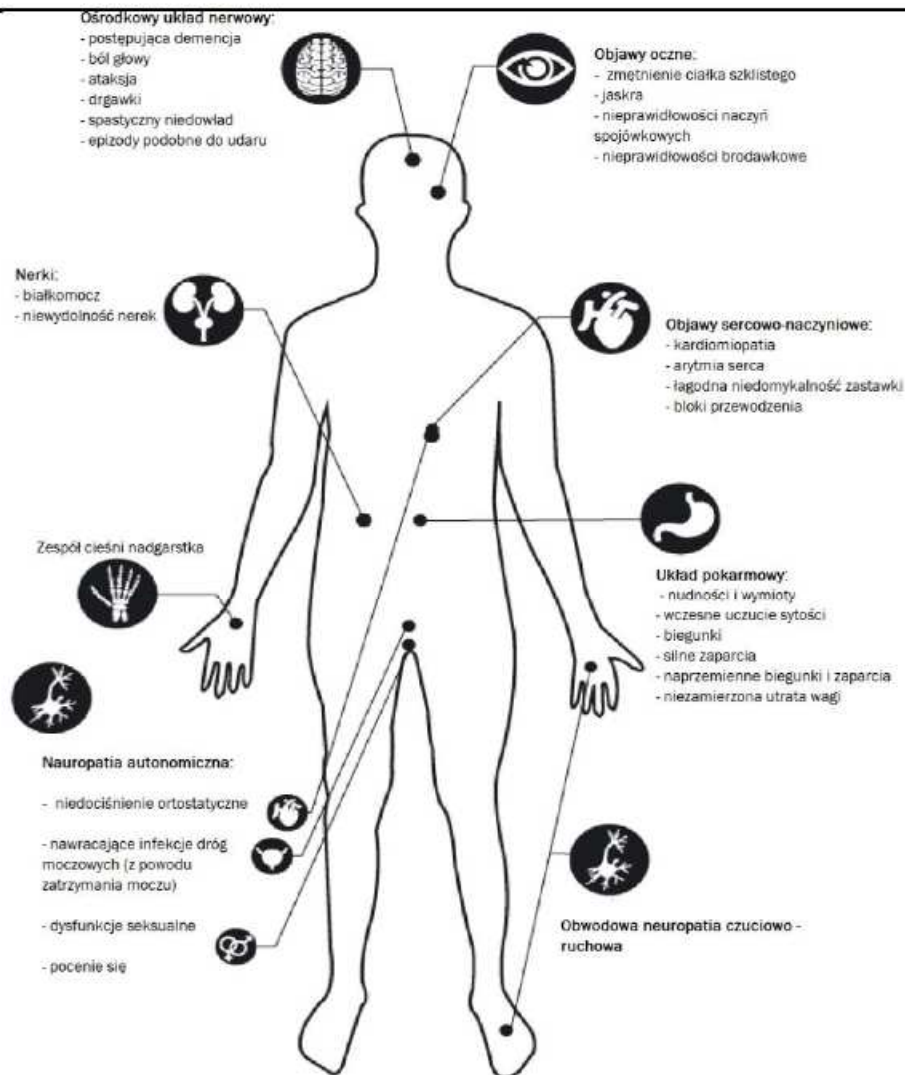


Diagram 1 Objawy TTR-FAP [16]

Objawy postępującej polineuropatii czuciowo-ruchowo-autonomicznej i zajęcie narządów wewnętrznych wynikają z odkładania się pozakomórkowo zmutowanej cząsteczki TTR w postaci amyloidu. W TTR-FAP często występują objawy oczne oraz kardiomiopatia. Objawy pojawiają się w wieku dorosłym. Stopniowo prowadzą do wyniszczenia i zgonu.

W tabeli poniżej przedstawiono stadia kliniczne rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej wraz z towarzyszącymi im objawami.

Tabela 2 Stadia klinicznego zaawansowania rozwoju TTR-FAP wg *Coutinho 1980* [17, 2]

Stadium choroby	Objawy	Leczenie	Średni czas trwania w latach (SD)
0	Brak objawów	Kontynuacja w zależności od wieku pacjenta i rodzaju mutacji.	b/d
I	Początkowo objawy choroby pojawiają się w obrębie dolnych kończyn. Mogą pojawić się parestezje, dyzestezje i hiperalgezje. Chory porusza się samodzielnie, chociaż poruszanie może być ograniczone. Nieznaczne osłabienie prostowników dużych palców. W kończynach dolnych może wystąpić neuropatia w obrębie nerwów czuciowych ruchowych lub autonomicznych głównie o łagodnym nasileniu.	Potwierdzenie diagnozy; Farmakoterapia pierwszego rzutu: tafamidis lub diflunisal; Przeszczep wątroby; Obserwacja, badania w kierunku progresji choroby co 6 miesięcy (zwłaszcza ocena serca).	5,6 (2,8)
II	W miarę progresji choroby objawy w obrębie kończyn dolnych postępują. Pojawia się osłabienie i dalszy zanik mięśni. Następuje umiarkowana progresja rozwoju niepełnosprawności w kończynach dolnych, górnych i tułowiu. Chory wymaga pomocy przy poruszaniu się.	Diflunisal może spowolnić postęp choroby.	4,8 (3,6)
III	Arefleksja (zniesienie odruchów), osłabienie. Chory jest zmuszony do leżenia w łóżku lub korzystania z wózka inwalidzkiego. Neuropatia w obrębie nerwów czuciowych ruchowych lub autonomicznych o ciężkim nasileniu występuje we wszystkich kończynach.	Brak dowodów na wpływ farmakoterapii; Leczenie zgodne ze schematem badań klinicznych.	2,3 (3,1)

W uproszczeniu, wskazaną powyżej kliniczną skalę rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (wg *Coutinho 1980* [17]) zapisać w następującej postaci:

- Stadium 0 – bezobjawowe (nosiciele);
- Stadium 1 – chód samodzielny, bez wspomaganie;
- Stadium 2 – chód z pomocą jedno lub obustronnego podparcia (kule, laski lub balkonik);
- Stadium 3 - pacjent niechodzący z powodu polineuropatii – porusza się na wózku inwalidzkim lub jest unieruchomiony w łóżku.

Rejestracja dla tafamidisu dotyczy 1. stopnia wskazanej powyżej 3-stopniowej skali określającej progresję polineuropatii w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej. Należy zaznaczyć, iż w języku angielskim stosuje się sformułowanie *'stage'*, które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień / stadium.

Polineuropatia zwykle rozpoczyna się od dysfunkcji małych (cienkich) włókien (cienkich nerwów) kończyn dolnych. Zwyródnienie postępuje w kierunku dystalno-proksymalnym. Wiąże się to z występowaniem parestezji, dyzestezji i hiperalgezji w kończynach dolnych. [47]

W miarę progresji choroby obejmuje ona duże (grube) włókna nerwowe (grube nerwy) w kończynach dolnych, przy jednoczesnym wystąpieniu zaniku (lub osłabieniu) mięśni. [17]

Wraz z rozwojem polineuropatii, obniża się zdolność chorego do samodzielnego poruszania się (związek z upośledzeniem sprawności kończyn dolnych/górných), co często prowadzi do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego lub pozostawania w łóżku.

Sprawność pacjenta można również określić za pomocą skali Karnofsky'ego. Mimo, iż skala stosowana jest głównie u osób z chorobą nowotworową kwalifikujących się do chemioterapii lub radioterapii, to jest to skala pozwalająca ocenić stan ogólny i jakość życia. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – śmierć. [57]

Tabela 3 Skala sprawności Karnofsky'ego [57]

Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczności szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagająco
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Do oceny sprawności pacjenta wykorzystać można również skalę CADT (ang. *Compound Autonomic Dysfunction Test*). Skala ocenia pięć zmiennych – niedociśnienie ortostatyczne, wystąpienie nudności, wymiotów, wystąpienie biegunek lub zaparcia, zaburzenia zwieracza oraz zaburzenia erekcji. Im wyższy wynik w skali CADT tym chory lepiej ocenia swoją sprawność. [18]

Tabela 4 Skala CADT [18]

	4	3	2	1	0
Niedociśnienie ortostatyczne	Brak	Bezobjawowe	Omdlenia	Omdlenie ortostatyczne	Chory wymaga pozostania w pozycji leżącej
Nudności uniemożliwiające normalne spożywanie posiłków, wymioty	Brak	Nudności/rzadkie wymioty	Wymioty: rzadziej niż raz w tygodniu	Wymioty: częściej niż raz w tygodniu	Wymioty: codziennie
Biegunki/Zatwardzenia	Brak	Raz w miesiącu	Raz w tygodniu	Co najmniej 2 razy w tygodniu	Codziennie
Zaburzenia zwieracza	Brak	Dysuria	Dysuria + epizody nietrzymania moczu	Przerywane (czasowe) cewnikowanie pęcherza	Trwałe cewnikowanie pęcherza
Zaburzenia erekcji	Brak	Trudności	Impotencja	-	-

Objawy czuciowe, ruchowe oraz ze strony układu autonomicznego, pojawiające się w początkowym stadium TTR-FAP, zwykle mają łagodne nasilenie i w niewielkim stopniu upośledzają czynności dnia codziennego, nie wpływając na zdolność chorego do poruszania się [50]. Początkowym objawem jest także ból związany z rozwojem polineuropatii pojawiający się w obrębie kończyn dolnych [57].

Do oceny progresji choroby i stopni upośledzenia sprawności u pacjentów z TTR-FAP stosuje się skalę NIS (ang. *Neuropathy Impairment Score*). Skala składa się z oceny upośledzenia kończyn dolnych (NIS-LL, ang. *NIS of the lower limbs*) oraz oceny upośledzenia kończyn górnych (NIS-UL, ang. *NIS of the upper limbs*). Jak wcześniej wskazano, osłabienie/upośledzenie funkcji kończyn dolnych jest jednym z początkowych objawów TTR-FAP. [13] Na podstawie badania neurologicznego w skali NIS-LL ocenia się nieprawidłowości odnotowane w fizycznej ocenie czucia, siły mięśni (osłabienie napięcia mięśni) i odruchów:

- Czucie (dotyk, ukłucie, wibracje, położenie stawów) – ocenie poddaje się nasadę paznokcia palucha (dotyk, ukłucie, wibracje) oraz końcowy paliczek palucha (położenie stawów) w prawej i lewej stopie. Dla każdej zmiennej przyznaje się od 0 (prawidłowe czucie) do 2 (brak czucia) punktów. Z uwagi na ocenę czucia w obu stopach, łączny wynik dla tej zmiennej wynosi maksymalnie 16 punktów; [13]
- Odruchy (mięsień czworogłowy uda, mięsień trójgłowy łydki) – w tym zakresie pacjent może otrzymać 0 (czucie prawidłowe), 1 (czucie obniżone), 2 (brak czucia) punkty. Ocena dokonywana jest na prawej

i lewej stopie, w związku z czym maksymalny możliwy wynik do uzyskania w ocenie tej zmiennej to 8 punktów. [13]

- Osłabienie napięcia mięśni (rozciągnięcie i ruchomość biodra, kolana, stawu skokowego, palców u stóp). Osłabienie oceniane jest jako 0 punktów (prawidłowe), 1 punkt (25% osłabienie), 2 punkty (50% osłabienie), 3 punkty (75% osłabienie), 3,5 punktu (ruch z pominięciem siły grawitacji), 3,75 punktu (brak ruchu), 4 punkty (paraliż). Ocenia się osłabienie napięcia mięśni na prawej i lewej kończynie dolnej. Maksymalny możliwy wynik do uzyskania w ocenie tej zmiennej to 64 punkty. [13]

Całkowity wynik w skali NIS-LL stanowi sumę punktów uzyskanych przez ocenę 3 zmiennych – czucie, odruchy, osłabienie napięcia mięśni. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik to 88 punkty, przy czym wynik maksymalny oznacza całkowite upośledzenie sprawności kończyn dolnych. [13]

W skali NIS-UL można uzyskać maksymalnie 156 punktów. W sumie w skali NIS można uzyskać maksymalnie 244 punkty. Skala NIS i jej podskale (NIS-LL, NIS-UL) służą do oceny stopnia upośledzenia kończyn dolnych i górnych i są wykorzystywane do oceny odpowiedzi na leczenie.

Związek między wynikiem w skali NIS-LL i stadium choroby został zbadany przy użyciu danych z badania *Fx1A-OS-001* [14] i rejestru *THAOS* [44]. Badanie przekrojowe *Fx1A-OS-001* [14] to nieinterwencyjne badanie u 16 zdrowych i 61 chorych na TTR-FAP. Głównym celem badania było porównanie wyniku NIS-LL i innych punktów końcowych (zdefiniowanych w tym badaniu) u chorych na TTR-FAP w różnych stadiach choroby, w celu ustalenia, czy istnieje związek między tymi punktami końcowymi i jakością życia. Rejestr *THAOS* został natomiast zainicjowany w 2007 r. w celu poprawy stanu wiedzy dotyczącej TTR-FAP i zebrania danych dotyczących przebiegu choroby. Jest to badanie otwarte dla wszystkich lekarzy leczących pacjentów z amyloidozą transtyretynową.

Badanie *Fx1A-OS-001* [14] dostarcza danych dotyczących wyniku w skali NIS-LL w postaci stopnia zaawansowania choroby (stadium choroby). Ze względu na małą wielkość próby, w analizie uwzględniono dane z rejestru *THAOS*. Stadium choroby i wynik w skali NIS-LL nie były mierzone bezpośrednio w rejestrze *THAOS*, ale mogą być odwzorowane na podstawie innych mierników postępu choroby mierzonych w rejestrze (etapy mapowania zostały szczegółowo opisane w *Analizie ekonomicznej* w rozdziale 9.5.4 [56]).

Związek między wynikiem w skali NIS-LL, stadium choroby i czasem trwania choroby, przedstawiono poniżej.

Tabela 5 Podsumowanie mapowania wyniku w skali NIS-LL na stadium choroby [44]

Stadium	Wartość w skali NIS-LL		
	Średnia (SD)	Mediana	Rozstęp
Stadium 1.	██████████	████	██████████
██████████	██████████	████	██████████
██████████	██████████	████	██████████

W celu umożliwienia pacjentowi przechodzenia pomiędzy stadiami w oparciu o zmiany w wynikach NIS-LL, każde stadium choroby zostało zdefiniowane jako nienakładający się zakres wyniku w skali NIS-LL.

Chociaż istnieje pewne nałożenie się zakresu wyników NIS-LL pomiędzy stadiami, analiza kwartyli zapewnia bardzo mały poziom nakładania się stadiów. W związku z tym, progi dla wyników NIS-LL na poszczególnych etapach oparte były na kwartylach. Dolny kwartył wyników NIS-LL ze stadium II ██████████ został użyty do wyznaczenia progu odcięcia wyniku NIS-LL między stadium I a stadium II, podczas gdy górny kwartył dla odwzorowanych punktów NIS-LL ze stadium II ██████████ został użyty do wyznaczenia progu odcięcia wyniku NIS-LL między stadium II a stadium III. Analiza kwartyli zapewnia dobry podział dla większości pacjentów i zakwalifikowanie ich do prawidłowych stadiów choroby. Progi odcięcia NIS-LL zatwierdził również ekspert kliniczny z Wielkiej Brytanii.

W następnych stadiach choroba rozwija się w kolejnych narządach, m.in. w przewodzie pokarmowym, nerkach, sercu i oczach [57]. Objawy choroby w obrębie oczu są powszechne, a ich nie leczenie może skutkować rozwojem ślepoty, związanej z odkładaniem się włókien amyloidowym w cieple szklistym [57].

U chorych może wystąpić utrata masy ciała. W wyniku rozwoju neuropatii w obrębie układu autonomicznego u chorych pojawiają się utrzymujące się biegunki lub zaparcia, prowadzące do ciężkiego niedożywienia, niedociśnienie ortostatyczne oraz objawy ze strony układu moczowo-płciowego (impotencja). Nasilająca się neuropatia prowadzi ostatecznie do zgonu chorego w wyniku wtórnych zakażeń lub wyniszczenia organizmu [50, 57].

Szczegółowa klasyfikacja zaburzeń czuciowych, autonomicznych, motorycznych i zaburzeń czynności narządów wewnętrznych występujących w przebiegu TTR-FAP została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 6 Klasyfikacja objawów w przebiegu TTR-FAP [7]

Objawy	Klasyfikacja zaburzeń
Zaburzenia czucia	
Kończyna dolna	
Zmniejszenie odczuwania chłodu Zmniejszenie odczuwania delikatnego ukłucia (np. igłą) Zmniejszenie odczuwania delikatnego dotknięcia	Stopień 1. – dotyczy palca stopy Stopień 2. – dotyczy nogi Stopień 3. – dotyczy uda
Kończyna górna	
Zmniejszenie odczuwania chłodu Zmniejszenie odczuwania delikatnego ukłucia (np. igłą)	Stopień 1. – dotyczy palca u dłoni Stopień 2. – dotyczy łokcia Stopień 3. – dotyczy ramienia
Zmniejszenie odczuwania delikatnego dotknięcia	Stopień 1. – dotyczy palca u dłoni Stopień 2. – dotyczy nadgarstka Stopień 3. – dotyczy łokcia
Tułów i głowa	
Zmniejszenie odczuwania chłodu Zmniejszenie odczuwania delikatnego ukłucia (np. igłą)	Stopień 1. – dotyczy poziomu pępka Stopień 2. – dotyczy poziomu obojczyka Stopień 3. – dotyczy twarzy i szyi
Zaburzenia autonomiczne	
Biegunka	Stopień 2. – naprzemienne zaparcia i biegunki; Stopień 4. – regularne biegunki Stopień 6. – biegunka o ciężkim nasileniu
Niedociśnienie ortostatyczne	Stopień 2. – spadek ciśnienia skurczowego o 0-20 mmHg Stopień 4. – spadek ciśnienia skurczowego o >20 mmHg Stopień 6. – niedociśnienie ortostatyczne o ciężkim nasileniu z towarzyszącymi omdleniami
Upośledzenie oddawania moczu	Stopień 2. – zaburzenie o łagodnym nasileniu Stopień 4. – częściowe zatrzymanie moczu Stopień 6. – stałe nietrzymanie lub zatrzymanie moczu
Zespół suchego oka	Stopień 0 – brak objawu Stopień 3. – występowanie objawu
Suchość w jamie ustnej	Stopień 0. – brak objawu Stopień 3. – występowanie objawu
Zaburzenia motoryczne	
Napięcie mięśni przedniej pierszczi	Stopień 0. – stan prawidłowy Stopień 2. – stan dobry (ang. <i>good</i>) Stopień 3. – stan akceptowalny (ang. <i>fair</i>) Stopień 4. – niewielkie napięcie mięśni Stopień 5. – śladowe napięcie mięśni Stopień 6. – brak napięcia mięśni
Napięcie mięśnia czworogłowego	Stopień 0. – stan prawidłowy Stopień 2. – stan dobry (ang. <i>good</i>) Stopień 4. – stan akceptowalny (ang. <i>fair</i>) Stopień 6. – śladowe napięcie lub brak napięcia mięśni

Objawy	Klasyfikacja zaburzeń
Napięcie mięśni odpowiadających za zginanie nadgarstka	Stopień 0. – stan prawidłowy Stopień 2. – stan dobry (ang. <i>good</i>) Stopień 3. – stan akceptowalny (ang. <i>fair</i>) Stopień 4. – niewielkie napięcie mięśni Stopień 5. – śladowe napięcie mięśni Stopień 6. – brak napięcia mięśni
Napięcie mięśnia dwugłowego ramienia	Stopień 0. – stan prawidłowy Stopień 2. – stan dobry (ang. <i>good</i>) Stopień 3. – stan akceptowalny (ang. <i>fair</i>) Stopień 6. – śladowe napięcie lub brak napięcia mięśni
Zaburzenia czynności narządów wewnętrznych	
Zaburzenia dotyczące pracy serca	Stopień 4. – blok przedsionkowo-komorowy I stopnia Stopień 8. – blok przedsionkowo-komorowy II stopnia lub zespół chorego węzła zatokowo-predsionkowego Stopień 12. – całkowity blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia dotyczące pracy nerek	Stopień 4. – białkomocz Stopień 8. – zespół nerczycowy Stopień 12. – niewydolność nerek

Rokowania

Mimo początkowo łagodnych objawów, rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa jest chorobą postępującą i nieodwracalną. [50] Przewidywana długość życia nieleczonych chorych wynosi około 9-13 lat od pojawienia się pierwszych objawów [7].

Długoterminowe obserwacje chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie wątroby, wyraźnie wskazują na zmniejszenie odkładania się w tkankach złogów amyloidowych. Chorzy ci są w stanie prowadzić względnie normalne życie, chociaż upośledzenie czynności narządów pojawiające się przed przeszczepieniem zwykle się nie cofa. Pięcioletni czas przeżycia całkowitego został zaobserwowany u większości chorych (>77%), u których przeprowadzono przeszczepienie wątroby. Dane z ostatnich badań wskazują także na zależność przeżycia chorych od typu mutacji w genie kodującym TTR. Dziesięcioletnie przeżycie zostało odnotowane u 74% chorych z mutacją typu Val30Met oraz u 44% chorych z innymi typami mutacji [7].

Rokowanie po przeszczepieniu wątroby zależy również m.in. od stanu odżywienia chorego, wieku, nasilenia neuropatii oraz występowania złogów amyloidu w sercu. Na czas przeżycia chorych po przeszczepieniu wpływa także obecność dzikiego typu TTR, odkładającego się w sercu lub nerwach. Wpływa to na progresję amyloidozy i skraca czas przeżycia chorych. Istotne w przypadku przeszczepienia jest również to, że chorzy zobligowani są do przyjmowania leków immunomodulujących do końca życia [7].

6.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

6.5.1 Epidemiologia

Rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa jest chorobą występująca rzadko. Szacuje się, że obecnie choruje na nią od 8000 do 10 000 osób na całym świecie. Z uwagi na trudności związane z rozpoznaniem TTR-FAP określenie dokładniejszej liczby chorych jest bardzo trudne [50].

Obszary endemiczne, charakteryzujące się większą częstością występowania przypadków TTR-FAP obejmują Portugalię, Szwecję i Japonię. W krajach tych TTR-FAP występuje od 1/1000 osób do 1/10 000 osób [4, 50]

Szacunkowa częstość występowania TTR-FAP na pozostałych obszarach, w tym na terenie Stanów Zjednoczonych, Francji i Brazylii, wynosi poniżej 1/10 000 osób [50].

Zgodnie z opinią ekspertów, w Polsce jest aktualnie ■ chorych na amyloidozę transtyretynową z objawową polineuropatią, w tym ■ pacjentów znajduje się w I stadium (stopniu) choroby (tzn. kwalifikują się do leczenia tafamidisem). Zdaniem ekspertów ■ chorych w I stadium TTR-FAP kwalifikuje się do leczenia tafamidisem. Dodatkowo eksperci zaznaczyli, że w Polsce jest około ■ nosicieli tej choroby. Według ekspertów średnio co roku rozpoznaje się ■ nowe przypadki TTR-FAP. [38]

6.5.1 Obciążenie chorobą

Perspektywa pacjenta

TTR-FAP istotnie obniża jakość życia pacjentów. [22] Na obniżenie jakości życia wpływa między innymi stopniowa utrata możliwości poruszania się i sprawności fizycznej. Ostatecznie pacjenci mogą być zmuszeni do poruszania się na wózku inwalidzkim. [47] Objawy choroby pojawiają się w wieku dorosłym i stopniowo prowadzą do wyniszczenia pacjenta (np. z powodu utraty wagi) i w konsekwencji - zgonu. [4]

Na negatywne postrzeganie choroby wpływają również zaburzenia ze strony układu pokarmowego – biegunki na przemian z zaparciami. [45]

Przeprowadzono również badanie oceniające wpływ badań genetycznych na jakość życia osób, które mogą być narażone na TTR-FAP. Wykazano, że sam fakt przystąpienia do badania działa negatywnie na pacjentów i może powodować niepokój. [22]

Ponadto, na pacjentów negatywnie wpływa świadomość, że po przeszczepie wątroby będą potrzebowali wsparcia i opieki. [27]

W celu oceny jakości życia pacjentów z TTR-FAP stosuje się kwestionariusz *Norfolk Quality of Life Questionnaire* wykorzystywany w neuropatii cukrzycowej. [13]

Jest to 35-punktowy, wypełniany przez pacjenta kwestionariusz, który określa ilościowo wpływ neuropatii na QoL. Możliwe od uzyskania wyniki mieszczą się w zakresie od -2 (najlepsza możliwa jakość życia) do 138 (najgorsza możliwa jakość życia). Pytania odnoszą się do pięciu dziedzin:

- Wpływ neuropatii na czynności związane z włóknami dużych nerwów, w tym funkcje motoryczne oraz czuciowe;
- Wpływ neuropatii na czynności codzienne;
- Typowe objawy neuropatii w obrębie stóp, nóg, dłoni i rąk;
- Wpływ neuropatii na funkcje czuciowe związane z włóknami małych nerwów np. odczuwanie bólu i odczuwanie ciepła;
- Zaburzenia związane z neuropatią w obrębie układu autonomicznego, w tym utrzymanie postawy stojącej, a także czynność żołądka i jelit oraz układu moczowo-płciowego. [13]

Tabela 7 Kwestionariusz Norfolk QOL-DN (TQOL) [62, 61]

Obszar	Przedmiot	Punktacja
Objawy w ciągu 4 ostatnich tygodni	Każde z poniższych oceniamy dla: stóp, nóg, dłoni lub ramion 1. Drętwienie; 2. Mrowienie; 3. Wstrząsy elektryczne; 4. Nietypowe odczucia (ang. <i>Unusual sensations</i>); 5. Ból powierzchniowy; 6. Głęboki ból; 7. Słabość.	Wynik jest równy liczbie miejsc na ciele, dla których zgłaszane są objawy (od 0 do 4)
Aktywności życia codziennego w ciągu ostatnich 4 tygodni	8. Czy ból nie pozwalał Ci zasnąć w nocy? 9. Czy wystąpiła hiperalgezia dotykowa? 10. Czy doszło do zranienia, którego nie poczułeś? 11. Objawy powstrzymały Cię od zwykłych czynności? 12. Czy nie mogłeś wykonać delikatnych ruchów palców? 13. Czy miałeś problemy z chodzeniem? 14. Czy miałeś problemy z wstawaniem z krzesła? 15. Czy miałeś problem z wchodzeniem po schodach? 16. Czy miałeś problemy z czuciem stóp podczas chodzenia? 17. Czy twoje dłonie są wrażliwe na gorącą/zimną wodę? 18. Czy twoje stopy są wrażliwe na gorącą/zimną wodę? 19. Czy występują u Ciebie wymioty po posiłkach? 20. Czy występuje u Ciebie biegunka i/lub utrata kontroli funkcjonowania jelit? 21. Czy występuje u Ciebie niedociśnienie ortostatyczne? 22. Czy masz problemy z kąpielą/prysznicem? 23. Czy masz trudności w ubieraniu się? 24. Czy masz trudności w chodzeniu? 25. Czy masz trudności w korzystaniu z toalety? 26. Czy masz trudności z używaniem sztućców?	Chory ocenia w jakim stopniu problemy fizyczne związane z neuropatią stanowiły problem (0 – nie jest to problemem, 4 – poważny problem)
	27. Czy musiałeś skrócić czas poświęcany na pracę? 28. Osiągnąłeś mniej?	5-punktowa skala, (0-4), im wyższy wynik tym pacjent wskazuje gorszy

Obszar	Przedmiot	Punktacja
	29. Czy występują ograniczone rodzaje prac/działań, które możesz wykonać? 30. Czy masz trudności w wykonywaniu pracy/innych czynności? 31. Jak oceniasz zdrowie ogólne teraz? 32. Jak oceniasz zdrowie ogólne w porównaniu do 3 miesięcy wstecz? 33. Czy zdrowie fizyczne przeszkadza w normalnych działaniach społecznych? 34. Czy ból przeszkadza w normalnej pracy? 35. Czy osłabienie lub drżenie wpływa na normalną pracę?	stan zdrowia

Wyniki poszczególnych pytań są sumowane, aby otrzymać wynik TQOL (ang. *Total Quality of Life*). [13]

Do oceny jakości życia można wykorzystać również skalę SF-36 (ang. *Short Form-36*). Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Kwestionariusz SF-36 można sumować w dwie skale: PCS (*Physical Component Score*) dotycząca funkcjonowania fizycznego oraz MCS (*Mental Component Score*) dotycząca zdrowia psychicznego. [59]

Perspektywa świadczeniodawcy

Z perspektywy świadczeniodawcy ważnym aspektem będą koszty leczenia TTR-FAP. Należy tutaj uwzględnić m.in. koszty rozpoznania, diagnostyki, koszty leczenia powikłań, w tym koszty leczenia objawowego, obejmujące leczenie objawów polineuropatii czuciowo-ruchowej, leczenie objawów ze strony układu pokarmowego, leczenie okulistyczne, zaburzeń serca czy niedociśnienia ortostatycznego. [3]

Z perspektywy świadczeniodawcy należy również uwzględnić koszty przeszczepu wątroby, który w wytycznych z 2010 i 2013 roku [58, 7] wskazywany jest jako jedyna możliwa forma leczenia. Odnaleziono dane wskazujące na średni czas oczekiwania na przeszczep u pacjentów z TTR-FAP. Badanie *Ericzon* 2015 (77 ośrodków, 19 państw) wskazuje, że czas od pierwszych objawów do przeszczepu, wynosił $3,8 \pm 2,7$ lat dla TTR-FAP z mutacją Val30Met, a $3,9 \pm 3,4$ lat dla chorych bez mutacji Val30Met. W przypadku pacjentów z mutacją Val30Met średni wiek, w którym u pacjenta był wykonywany przeszczep wątroby to 39 ± 10 lat, a w przypadku pacjentów z mutacją inną niż Val30Met jest to $51 \pm 3,4$ lat. [19]

TTR-FAP stanowi duże obciążenie, nie tylko dla samego pacjenta, lecz także dla całego systemu opieki medycznej.

6.6 Aktualne postępowanie medyczne

6.6.1 Leczenie

Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej jest złożone. W pierwszej kolejności stosuje się terapię mającą na celu zapobieganie syntezie amyloidów. Jedną z metod wykorzystywaną w tym celu jest przeszczepienie wątroby, która jest głównym miejscem syntezy transtyretyny. Ważne jest, by przeszczepienie zostało przeprowadzone wcześnie, ponieważ nawet prawidłowo zbudowana transtyretyna wykazuje powinowactwo do istniejących złogów amyloidu w sercu [30]. Za jak najszybszym przeprowadzeniem przeszczepienia przemawia także fakt, że efekt przeszczepienia narządu zależy w dużej mierze od stanu zdrowia chorego w momencie przeprowadzenia operacji. Chorzy z zaawansowanym wyniszczeniem organizmu mają mniejsze szanse na uzyskanie korzyści z przeszczepienia [10].

W leczeniu TTR-FAP stosuje się również kinetyczne stabilizatory transtyretyny. Mechanizm działania stabilizatorów polega na utrzymywaniu zmutowanego białka TTR w postaci tetrameru, zapobiegając tym samym jego rozkładowi do monomerów. Stabilizacja transtyretyny pozwala na zahamowanie procesu tworzenia amyloidów [3]. Przykładami stabilizatora transtyretyny są tafamidis oraz należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, diflunisal [3, 4].

Wybór terapii (stabilizator, przeszczep) zależy od stadium choroby, wieku chorego, chorób współistniejących, stopnia nasilenia kardiomiopatii oraz obecności przeciwwskazań do przeprowadzenia przeszczepienia [3].

Stabilizatory transtyretyny zalecane są głównie w początkowym stadium choroby, gdy chorzy oczekują na przeprowadzenie przeszczepienia wątroby lub potencjalnie w celu opóźnienia momentu wystąpienia konieczności przeprowadzenia przeszczepienia [7].

Kolejną metodą leczenia wpływającą na hamowanie procesu wytwarzania TTR w wątrobie jest potranskrypcyjne wyciszenie ekspresji genu odpowiedzialnego za kodowanie transtyretyny [4].

W tym celu wykorzystuje się antysensowne oligonukleotydy, czyli krótkie syntetyczne łańcuchy nukleotydów zapobiegające ekspresji określonego białka w wyniku selektywnego przyłączenia się do cząsteczki kwasu rybonukleinowego (RNA, ang. *ribonucleic acid*) kodującego to białko i zapobieganiu translacji łańcucha białkowego [3].

Z uwagi na liczne objawy czuciowe, ruchowe oraz ze strony układu autonomicznego, pojawiające się w przebiegu TTR-FAP, stosuje się także terapię objawową. Terapia polineuropatii czuciowej i autonomicznej oraz urazów w obrębie serca i nerek ma głównie na celu poprawę jakości życia chorego. W ramach leczenia objawowego neuropatii obwodowej stosuje się leki p/bólowe, terapię zaburzeń odżywiania, fizjoterapię i leczenie protetyczne. W przypadku neuropatii autonomicznej głównym celem leczenia jest zmniejszenie objawów niedociśnienia ortostatycznego, zaburzeń trawiennych i zaburzeń w funkcjonowaniu dróg moczowych [3].

Szczegółowe omówienie metod stosowanych w ramach leczenia objawowego chorych na TTR-FAP znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 8 Leczenie objawowe stosowane w przebiegu TTR-FAP [7]

Objawy	Stosowane leczenie
Arytmia	wszczepienie rozrusznika serca, farmakoterapia
Niewydolność serca	leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny
Niedociśnienie ortostatyczne	droksydopa, midodryna, metylosiarczan amezyny, fludrokortyzon, elastyczne uciskowe pończochy, pas brzuszny, unoszenie głowy
Zaburzenia żołądka i jelit (o nasileniu łagodnym i umiarkowanym)	leki wiążące wodę w jelicie i wzmagające pracę jelit, metoklopramid
Biegunka o ciężkim nasileniu	loperamid
Ból neuropatyczny	pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, duloksetyna
Zespół cieśni nadgarstka	zabieg chirurgiczny
Suchość jamy ustnej	diwodorofosforan potasu, cewimelina
Hipoglikemia	obciążenie glukozą
Niewydolność nerek	hemodializa
Nietrzymanie moczu	distygmina
Niedokrwistość	erytropoetyna, żelazo
Niedoczynność tarczycy	lewotyroksyna
Amyloidoza oczu	witrektomia, trabekulektomia

W zaawansowanym stadium rozwoju rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej stosuje się leczenie schyłkowej niewydolności nerek i serca. Ocena funkcji serca u chorych na TTR-FAP powinna być przeprowadzana systematycznie, ponieważ wpływ odkładających się w obrębie serca amyloidów na funkcjonowanie komórek jest bardzo ważny. W przypadku upośledzenia funkcji serca leczenie polega na wszczepieniu rozrusznika serca, stosowaniu diuretyków, leków kardiologicznych oraz przeszczepieniu serca. W przypadku niewydolności nerek stosuje się hemodializę [3].

6.6.2 Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dot. możliwych terapii stosowanych w amyloidozie przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Nie odnaleziono polskich wytycznych. Wśród zagranicznych znalazły się m.in. opracowane przez *Orphanet Journal of Rare Diseases* (OJRD) [58], *The National Organization for Rare Disorders* (NORD) [7], *European Network for TTR-FAP* (ATTReuNET) [2]

6.6.2.1 Wytyczne polskie

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono wytycznych opisujących aktualne standardy postępowania w terapii dorosłych chorych na TTR-FAP. Ze względu na ograniczone możliwości leczenia TTR-FAP, można założyć, że nie różni się ono znacznie w porównaniu ze standardami zagranicznymi – poza brakiem dostępu do tafamidisu.

6.6.2.2 Wytyczne zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych na TTR-FAP:

- Wytyczne grupy ekspertów opublikowane w *Orphanet Journal of Rare Diseases* (OJRD, tj. czasopismo specjalizujące się w chorobach rzadkich) z 2013 roku, dotyczące leczenia TTR-FAP [7];
- Wytyczne *The National Organization for Rare Disorders* (NORD, Amerykańska Organizacja ds. Chorób Rzadkich) z 2010 roku, dotyczące amyloidozy [58];
- Wytyczne *European Network for TTR-FAP* (ATTReuNET) z 2016 roku [2].

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia transtyretynowej rodzinnej polineuropatii amyloidowej

Wytyczne kliniczne	Opis terapii	Poziom rekomendacji /siła dowodu
OJRD 2013 [7]	Obecnie metody leczenia TTR-FAP są ograniczone. U chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby oraz rozpoznaniem postawionym na podstawie testu genetycznego oraz biopsji, standardem leczenia jest przeszczepienie wątroby. Przede wszystkim należy jednak zastosować doraźne leczenie objawowe, aby złagodzić objawy choroby. Leczenie objawowe szczegółowo zaprezentowano	b/d

Wytyczne kliniczne	Opis terapii	Poziom rekomendacji /siła dowodu
	<p>w podrozdziale 6.6.1 (Tabela 8).</p> <p>TTR produkowany jest głównie w wątrobie, w związku z czym przeszczepienie nowego narządu powinno niemal całkowicie zatrzymać produkcję TTR oraz progresję choroby w obrębie mózgu i oczu. Przeszczepienie wątroby w większości przypadków nie zapobiega jednak kardiomiopatii. Zwykle nie jest zalecane w II lub III stadium choroby. W przypadku chorych w końcowym stadium choroby jedyną dostępną obecnie metodą leczenia jest leczenie objawowe. Ze względu na problem z dostępnością narządów do przeszczepienia, u znacznego odsetka chorych z niewydolnością wątroby następuje zgon.</p> <p>Przeszczepienie wątroby i serca</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych na TTR-FAP, u których przeszczepiono wątrobę, są zaburzenia czynności serca. Powikłania sercowo-naczyniowe są przyczyną ok. 39% zgonów po przeszczepieniu wątroby, przy czym prawie połowa z nich występuje w pierwszych 3 miesiącach od operacji. Choroba serca może postępować nawet po przeszczepieniu wątroby, w szczególności u chorych z mutacją inną niż Val30Met, w związku z odkładaniem się włókien dzikiego typu TTR w występującej wcześniej macierzy amyloidu. Może to stanowić przesłankę do wykonania przeszczepienia serca oraz wątroby, jedynie u wyselekcjonowanych chorych.</p> <p>Leczenie farmakologiczne - może być stosowane we wczesnym stadium choroby w czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby lub aby opóźnić konieczność przeszczepienia wątroby.</p> <p>Tafamidis – jest lekiem modyfikującym przebieg choroby, stabilizującym kinetykę TTR. Ogranicza on przekształcanie tetrameru TTR w postać monomeryczną, zapobiegając tym samym powstawaniu włókien amyloidowych. W badaniach klinicznych II i III fazy wykazano, że tafamidis jest dobrze tolerowany (mogą wystąpić zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia dróg moczowych oraz zakażenia pochwy), a całokształt wyników wskazywał na spowolnienie progresji choroby u chorych w I stadium choroby. Do badania włączono chorych w przedziale wiekowym 18-75, jednak leczenie tafamidisem można stosować w każdym wieku. Lek jest zarejestrowany przez EMA w populacji chorych we wczesnym stadium (stadium I) choroby z mutacją Val30Met oraz innymi mutacjami.</p> <p>Diflunizal – jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym dostępnym w sprzedaży, stabilizującym <i>in vitro</i> TTR w postaci tetrameru. W badaniu I fazy wykazano, że niskie dawki diflunizalu stabilizują tetramer TTR bez wywoływania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>ALN-TTR01 i ALN-TTR02 – nanocząsteczki zaprojektowane w celu zahamowania produkcji TTR oraz zapobiegania tworzenia się włókien amyloidowych. Leki są obecnie w czasie badań fazy II.</p> <p>ISIS-TTRrx – antysensowna sekwencja, która hamuje ekspresję RNA w cząsteczce TTR. W badaniu fazy I wykazano zależne od dawki zmniejszenie stężenia TTR u zdrowych ochotników bez istotnych zdarzeń niepożądanych. Badania fazy II i III rozpoczęły się w 2012 r.</p> <p>Doksycyklina/kwas tauroursodeocholowy</p> <p>Doksycyklina, antybiotyk zakłócający formowanie się włókien amyloidowych w skojarzeniu z TUDCA, lekiem ograniczającym odkładanie się niewłókienkowatego TTR wykazała skuteczność w ograniczeniu odkładania się TTR w przebiegu TTR-FAP w badaniach na zwierzętach. Badanie II fazy nie zostało jeszcze zakończone.</p> <p>Stadium I TTR-FAP</p> <p>Wcześniejsze wykrycie choroby wiąże się z lepszymi rokowaniami. Od początku choroby należy stosować leczenie objawowe. Wszyscy chorzy, bez względu na wiek lub typ mutacji, powinni zostać umieszczeni na listach chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby. Najlepiej rokującymi kandydatami do przeszczepienia są chorzy młodzi, u których operacja ta wykonywana jest wcześniej, a objawy choroby są łagodne.</p> <p>W czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, chorym na TTR-FAP należy podawać dostępne leki zatwierdzone w tym wskazaniu. Tafamidis oraz diflunizal</p>	

Wytyczne kliniczne	Opis terapii	Poziom rekomendacji /siła dowodu
	<p>mogą przedłużyć czas wolny od progresji choroby od chwili rozpoznania. Dalsze badania dla tych leków dowiodą, który z nich wykaże trwały efekt hamujących na rozwój neuropatii i kardiomiopatii amyloidowej.</p> <p>Kwalifikacja do leczenia powinna opierać się na potwierdzonym rozpoznaniu TTR-FAP (badanie genetyczne oraz biopsja).</p> <p>Chorzy stosujący leczenie farmakologiczne z obiektywnie stwierdzoną progresją choroby powinni zastosować inne metody leczenia, takie jak przeszczepienie wątroby. W przypadku chorych stosujących leczenie farmakologiczne, u których nastąpiła stabilizacja choroby, nie ma zgody wśród ekspertów odnośnie zasadności przeszczepienia wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących długoterminowej skuteczności leczenia farmakologicznego. Ocena progresji choroby należy przeprowadzać co 6 miesięcy. Jest to szczególnie istotne w przypadku chorych, u których choroba przebiega z zaangażowaniem serca.</p> <p>Stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby może być korzystne u chorych z przeszczepioną wątrobą, jednak obecnie brak jest danych potwierdzających tę tezę. Obecnie trwa badanie dotyczące stosowania doksycykliny w skojarzeniu z TUDCA w tej populacji chorych.</p> <p>Należy dołożyć wszelkich starań w celu wczesnego rozpoznania TTR-FAP. U chorych w I stadium TTR-FAP należy stosować leczenie objawowe, niezależnie od rodzaju objawów choroby. Należy jak najszybciej rozpocząć leczenie tafamidem, diflunizalem bądź innym lekiem, który wykaże skuteczność w leczeniu chorych na TTR-FAP.</p>	
NORD 2010 [58]	<p>Rodzinna polineuropatia amyloidowa TTR w miarę możliwości jest leczona przez usunięcie źródła nieprawidłowej produkcji TTR, tj. wątroby. Terapią z wyboru u chorych we wczesnym stadium choroby jest obecnie przeszczepienie wątroby. Leczenie farmakologiczne (diflunizal oraz tafamidis), mające na celu stabilizację transterytyny, a tym samym zapobieganie progresji amyloidozy, jest obecnie w trakcie badań.</p>	b/d
ATTReuNET 2016 [2]	<p>Zarządzanie TTR-FAP znacznie poprawiło się w ostatnich latach, z uwagi na dostępność leczenia farmakologicznego jakim jest tafamidis.</p> <p>Pierwszą linią leczenia jest podanie tafamidisu, który powoduje stabilizację tetrameru TTR, zapobiegając jego rozpadowi w monomery. W Europie tafamidis jest wskazany w leczeniu amyloidozy TTR u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1., w celu opóźnienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.</p> <p>Innym lekiem stosowanym w TTR-FAP jest diflunizal (NLPZ), który podobnie jak tafamidis spowalnia tempo amyloidogenezy, zapobiegając rozpadowi tetrameru TTR. Diflunizal nie jest zarejestrowany w leczeniu TTR-FAP, jednak jest stosowany <i>off-label</i> w leczeniu pacjentów w I i II stadium TTR-FAP.</p> <p>Ponadto, u pacjentów ze zdiagnozowaną TTR-FAP należy stosować leczenie objawowe. Leczenie objawowe może obejmować: leczenie przeciwbólowe, leki przeciwbiegunkowe, leczenie niedociśnienia ortostatycznego, leki moczopędne u pacjentów z niewydolnością serca, leczenie jaskry.</p> <p>Istnieją jeszcze nowe metody leczenia TTR-FAP, które obecnie są w II lub III fazie badań.</p> <p>ATTReuNET zaleca wielodyscyplinarne podejście do leczenia TTR-FAP. Leczenie powinno obejmować nie tylko lekarza diagnostę, ale także neurologa, kardiologa i okulistę. Strategia leczenia powinna wykraczać poza terapię antyamyloidową (przeszczepienie wątroby lub farmakoterapia) i obejmować leczenie objawowe, leczenie powikłań i poradnictwo genetyczne.</p>	b/d

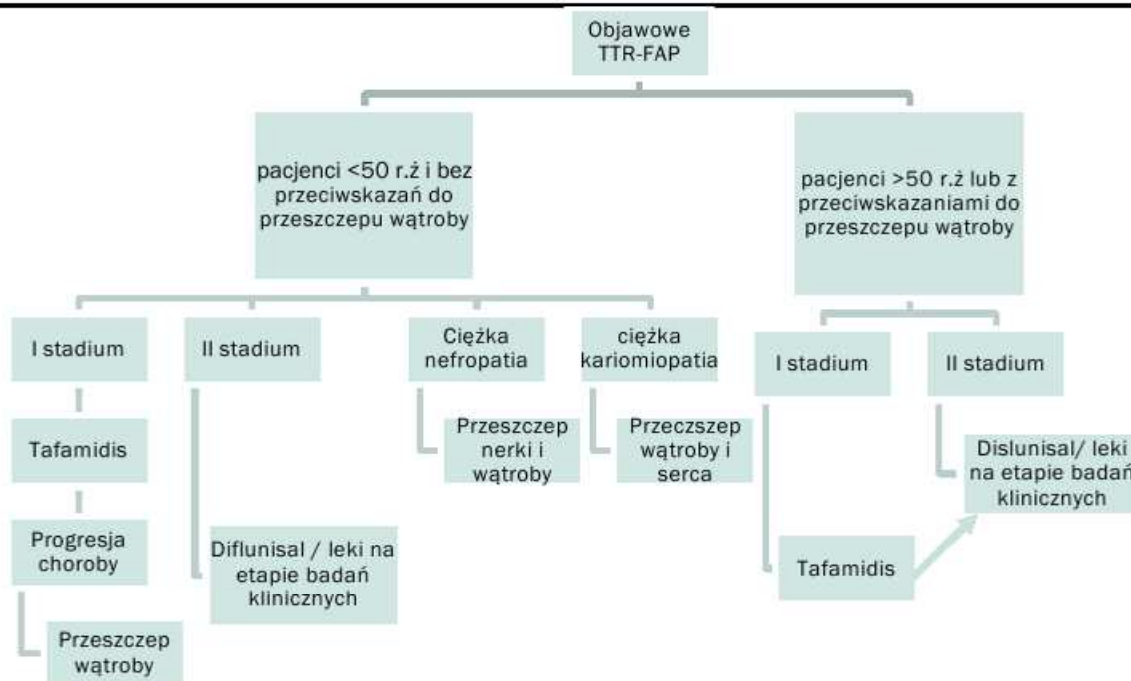


Diagram 2 Schemat leczenia TTR-FAP wg ATTReUNET [2]

6.6.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty (OJRD 2013 [7], NORD 2010 [58], ATTReUNET 2016 [2]) opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych na TTR-FAP.

Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych opracowanych do 2013 roku [7, 58] standardem leczenia było przeszczepienie wątroby, które należy przeprowadzić jak najszybciej. W szczególności zalecane jest u chorych z łagodną postacią choroby, ze względu na najkorzystniejsze rokowanie. Wszyscy chorzy, bez względu na wiek lub typ mutacji, powinni zostać umieszczeni na listach chorych oczekujących na przeszczepienie. W kolejnych stadiach przeszczepienie niesie ze sobą większe ryzyko niepowodzenia, a w przypadku chorych w końcowym stadium zaleca się jedynie leczenie objawowe. Należy podkreślić, że leczenie objawowe powinno być stosowane u wszystkich chorych na TTR-FAP, niezależnie od zaawansowania choroby.

W czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, chorym na TTR-FAP należy podawać dostępne leki zatwierdzone w tym wskazaniu. Wykazano, że tafamidis oraz diflunizal ograniczają przekształcanie tetrameru TTR w postać monomeryczną, zapobiegając tym samym powstawaniu włókien amyloidowych. W badaniach klinicznych tafamidis wykazał spowolnienie progresji choroby u chorych w I stadium choroby.

Leczenie farmakologiczne z udziałem nanocząsteczek wpływających na ekspresję białek kodujących TTR oraz doksycykliny, antybiotyku zakłócającego formowanie się włókien amyloidowych w skojarzeniu z kwasem tauroursodeoksycholowym (TUDCA), znajduje się obecnie w fazie badań.

Najnowsze opublikowane wytyczne (europejskie) wskazują, że pierwszą linią leczenia jest aktualnie tafamidis. Następnie pacjentom można podawać diflunisal lub leki, które są jeszcze w fazie badań klinicznych. [2]

W zagranicznych wytycznych klinicznych podkreślono, że w przypadku TTR-FAP istotne jest wczesne wykrycie choroby, gdyż warunkuje ono lepsze rokowanie dotyczące przeżycia.

Ponadto, wytyczne wskazują, że w przypadku TTR-FAP konieczne jest również leczenie objawowe obejmujące: leki przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, leczenie niedociśnienia ortostatycznego i inne.

ATTReuNET zaleca również wielodyscyplinarne podejście do leczenia TTR-FAP. Leczenie powinno obejmować nie tylko lekarza diagnostę, ale także neurologa, kardiologa i okulistę. Strategia leczenia powinna wykraczać poza terapię antyamyloidową (przeszczep wątroby) oraz farmakoterapię (tafamidis) i obejmować leczenie objawowe, leczenie powikłań oraz poradnictwo genetyczne. [2]

6.7 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Vyndaqel® (tafamidis, 20 mg) dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z amyloidozą transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii.

Wybór populacji docelowej zdeterminowany był wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Vyndaqel®, wytycznymi klinicznymi oraz proponowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym ujętym w ChPL, produkt Vyndaqel® wskazany jest w: *leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.* [12]

Rejestracja dla tafamidisu dotyczy 1. stopnia (stadium) klinicznej 3-stopniowej skali TTR-FAP (wg *Coutinho 1980* [17]). W języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień/stadium (potwierdzone opinia ekspertów medycznych).

Według pierwszych europejskich wytycznych leczenia TTR-FAP zarządzanie tą chorobą znacznie poprawiło się w ostatnich latach.

Pierwszą linią leczenia jest podanie tafamidisu, który powoduje stabilizację tetrameru TTR, zapobiegając jego rozpadowi w monomery. W Europie, tafamidis jest wskazany w leczeniu amyloidozy TTR u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1., w celu opóźnienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. [2]

Ponadto, w celu dokładnego wyznaczenia i określenia populacji docelowej posłużono się kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. [46]

Zgodnie z założeniami programu lekowego do leczenia tafamidisem powinni zostać włączeni pacjenci [46]:

- wiek powyżej 18. roku życia;
- potwierdzona mutacja w genie TTR;
- neuropatia obwodowa lub autonomiczna 1. stopnia (stadium) zgodnie z kliniczną skalą TTR-FAP (definicja skali poniżej).²

Program lekowy umożliwi dokładne określenie populacji, która może osiągnąć największą korzyść ze stosowania tafamidisu oraz ograniczy możliwość jego nadużywania.

Powyższe wskazanie jest zgodne z rekomendacjami zagranicznych towarzystw opracowujących wytyczne kliniczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, preparat zawierający tafamidis powinien być stosowany w populacji osób dorosłych z amyloidozą transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii.

6.7.1 Dane epidemiologiczne

W celu uzyskania wiedzy na temat zachorowalności oraz występowania w Polsce amyloidozy transtyretynowej u dorosłych w stadium I objawowej polineuropatii, dokonano przeglądu literatury. Podstawowym źródłem informacji, były publikacje naukowe zamieszczone w bazie *Pubmed*. W przypadku nieodnalezienia danych dla Polski, poszukiwano danych światowych. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych została przedstawiona w BIA w załączniku 12.2. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa jest chorobą występująca rzadko. Szacuje się, że obecnie choruje na nią od 5000 do 10 000 osób na całym świecie [25, 51]. W niedawno przeprowadzonym przeglądzie systematycznym *Schmidt 2017* [51] uwzględniono dane z lat

² Zgodnie z kliniczną skalą rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej wg *Coutinho 1980* [17]

2005-2016. Celem tego przeglądu była ocena rozpowszechnienia TTR-FAP na świecie oraz w poszczególnych krajach, w których zdiagnozowano chorobę. Przegląd uwzględniał 10 krajów, w których oceniono rozpowszechnienie TTR-FAP (kraje bazowe). Następnie powyższe oceny ekstrapolowano na 32 dodatkowe kraje, w których raportowano TTR-FAP, ale nie raportowano rozpowszechnienia. Autorzy oszacowali rozpowszechnienie TTR-FAP na 3 762 osoby (wartość środkowa) w 10 krajach bazowych oraz 6 424 osoby (wartość środkowa) w 32 ekstrapolowanych krajach. Sumując powyższe wartości uzyskano światowe rozpowszechnienie TTR-FAP na poziomie 10 186 osób (wartość środkowa; zakres: 5 526 – 38 468) [52].

Liczbę chorych ze zdiagnozowaną TTR-FAP w wybranych europejskich krajach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10 Liczba osób ze zdiagnozowaną TTR-FAP w wybranych państwach europejskich [2, 40]

Kraj	Liczba osób zdiagnozowanych	Populacja [63]	Rozpowszechnienie na 100 tys. osób**
Portugalia	2 000	10,8 mln	18,52
Cypr	50	1,2 mln	4,17
Szwecja	250	10,0 mln	2,50
Bułgaria	41	7,2 mln	0,57
Niemcy	120	82,3 mln	0,15
Holandia	45	17,1 mln	0,26
Turcja	20-30	78,7 mln	0,03
Francja	500	67,2 mln	0,74
Hiszpania	500	48,6 mln	1,03
Włochy	500-600	60,8 mln	0,90

*** obliczenia własne na podstawie liczby osób zdiagnozowanych i populacji

Na podstawie informacji przedstawionych w powyższej tabeli oszacowano, że rozpowszechnienie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej w wybranych krajach europejskich wynosi od 0,03 do 18,52 przypadków na 100 tys. osób [2]. Najwyższą chorobowość, przekraczającą prawie 10-krotnie chorobowość w pozostałych krajach, zaobserwowano w Portugalii. W zidentyfikowanym abstrakcie *Ines* 2015 [25] autorzy podają nawet wyższą wartość dla Portugalii – 20 przypadków na 100 tys. osób.

Obok Portugalii, obszarem endemicznym, charakteryzującym się większą częstością występowania przypadków TTR-FAP jest również Japonia, Cypr oraz Szwecja [4, 50]. Rozpowszechnienie TTR-FAP w Japonii szacuje się na 3,5-4,2 przypadków na 100 tys. osób [29].

W pozostałych obszarach rozpowszechnienie TTR-FAP jest zdecydowanie niższe i nie przekracza 1/100 tys. osób. W badaniu *Mazzeo 2015* [33] wykazano, że rozpowszechnienie TTR-FAP na Sycylii (Włochy) wynosi 0,88/100 tys. osób.

W przeglądzie systematycznym *Schmidt 2017* [51] zidentyfikowano badania, w których raportowano rozpowszechnienie TTR-FAP w 11 krajach. Podsumowanie wyników ww. przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11 Podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia TTR-FAP na podstawie przeglądu systematycznego Schmidt 2017 [51]

Rodzaj	Region	Rozpowszechnienie na 1 milion osób (zakres)
Kraje endemiczne*	Cały kraj	0,9 - 204
	Podregiony	3,8 - 1 631
Kraje nieendemiczne**	Cały kraj	0,3 - 56
	Podregiony	0,2 - 50

* Japonia, Portugalia, Szwecja; ** Bułgaria, Cypr, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Turcja

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli ustalono, że rozpowszechnienie TTR-FAP w krajach nieendemicznych, do których zalicza się Polska, wynosi od 0,2 do 56 przypadków na 1 milion osób.

Całkowitą liczbę chorych z TTR-FAP w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli. W oszacowaniu posłużono się danymi przedstawionymi w Tabeli 11 [51] dla obszarów nieendemicznych oraz danymi Głównego Urzędu Statystycznego, przedstawiającymi prognozę ludności Polski (osoby dorosłe od 18. roku życia) w latach analizy [21]. Do oceny rozpowszechnienia wykorzystano dane z publikacji *Schmidt 2017* [51], gdyż uznano je za najbardziej aktualne (przegląd zawierający badania opublikowane do 2015 r.) i wiarygodne (przegląd systematyczny).

Tabela 12 Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana [21, 51]

Rok	Populacja Polski od 18. roku życia	Liczba osób z TTR-FAP - minimum*	Liczba osób z TTR-FAP - maksimum*
2017	31 515 230	6	1 765
2018	31 490 346	6	1 763
2019	31 454 275	6	1 761

* minimalne i maksymalne rozpowszechnienie równe odpowiednio 0,2 i 56 na 1 milion osób [51]

Produkt leczniczy Vyndaqel® może być stosowany wyłącznie u pacjentów w I stadium TTR-FAP [12]. Na podstawie badania *Reines 2014* [48] określono odsetek pacjentów w I stadium TTR-FAP, który wyniósł 83,9%. Prawie połowę

mniejszy odsetek pacjentów w I stadium uwzględniono w badaniu *Coelho 2017* [14] – 47,5%.

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli. Uwzględniono dane dotyczące liczby pacjentów z TTR-FAP w Polsce, przedstawione w Tabela 11 oraz przedstawione powyżej odsetki pacjentów w I stadium TTR-FAP [14, 48]. Oszacowania te mają jednak charakter wyłącznie informacyjny i nie były brane pod uwagę w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

Tabela 13 Całkowita liczba chorych, u których oceniana technologia może być zastosowana [14, 21, 48, 51]

Rok	Liczba osób z TTR-FAP w stadium I – minimum*	Liczba osób z TTR-FAP w stadium I – maksimum*
2018	3	1 481
2019	3	1 480
2020	3	1 478

* minimalna i maksymalna wartość uzyskana w oparciu o odsetek pacjentów w stopniu 1. zaawansowania choroby równy odpowiednio 47,5% oraz 83,9% [14, 48]

6.7.2 Liczebność populacji docelowej

Z uwagi na fakt, że TTR-FAP jest chorobą ultra rzadką i brak jest danych epidemiologicznych dla Polski, a dane dla krajów europejskich są mocno zróżnicowane, liczebność populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych udzieloną w badaniu ankietowym, w Polsce obecnie (stan na styczeń 2018 r.) jest █ chorych ze zdiagnozowaną TTR-FAP, przy czym co roku rozpoznaje się średnio █ nowe przypadki. Eksperci wskazali również, że stadium I choroby występuje u █ z ww. pacjentów, tj. obecnie u █ osób. Pozostali pacjenci znajdują się w stadium II/III choroby. Dodatkowo, eksperci wskazali, że w Polsce żyje ok. █ nosicieli mutacji genu odpowiedzialnej za TTR-FAP, jednak nie wiadomo czy i kiedy u tych pacjentów pojawią się pierwsze objawy choroby.

Na podstawie wyżej przedstawionych danych przyjęto, że populacja docelowa w Polsce będzie liczyć █ dorosłe osoby z amyloidozą transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii (obecnie), █ osoby w roku 1. oraz █ osób w roku 2. analizy (wariant najbardziej prawdopodobny).

W wariantcie minimalnym przyjęto, że populację docelową stanowić będą wyłącznie nowozdiagnozowani pacjenci, tj. █ z TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii, każdego roku analizy. Wariant ten zakłada, że pacjenci będą w programie tylko w ciągu pierwszego roku od diagnozy.

W wariantcie maksymalnym przyjęto aktualną liczbę chorych na TTR-FAP równą liczbie nosicieli mutacji, tj. ■ osób obecnie, liczbę nowozdiagnozowanych pacjentów co roku równą ■ oraz odsetek pacjentów w stadium I równy 50% (analogicznie jak w wariantcie najbardziej prawdopodobnym). Powyższe założenia przekładają się na liczebność populacji docelowej w ramach wariantu maksymalnego równą ■ osób obecnie, ■ osób w roku 1. oraz ■ osób w roku 2.

Należy podkreślić, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, z wysokim prawdopodobieństwem nie u wszystkich nosicieli mutacji wystąpią objawy choroby, a u niektórych osób wystąpienie objawów może być bardzo odległe w czasie (nawet ok. 20 lat).

7 Interwencja oceniana

7.1 Opis świadczenia

7.1.1 Mechanizm działania

Tafamidis (TAF) jest nowym, specyficznym stabilizatorem transtyretyny. Transtyretynowa polineuropatia amyloidowa to wielokierunkowa, progresywna, aksonalna, neuropatia degeneracyjna, która charakteryzuje się zaburzeniem funkcji nerwów ruchowych, czuciowych i autonomicznych. Dysocjacja tetrameru transtyretyny do monomerów jest samoograniczającym się etapem w patogenezie transtyretynowej polineuropatii amyloidowej. Pofałdowane monomery ulegają częściowej denaturacji, tworząc alternatywnie pofałdowane, monomerowe, amyloidogenowe związki pośrednie. W dalszej kolejności związki te podlegają nieprawidłowej integracji w rozpuszczalne oligomery, profilamenty, filamenty i włókienka amyloidowe. Tafamidis wiąże się w sposób niekompetycyjny z dwoma miejscami wiążącymi tyroksynę na natywnej, tetramerycznej formie transtyretyny, zapobiegając jej dysocjacji do monomerów. Hamowanie dysocjacji tetrameru transtyretyny uzasadnia zastosowanie tafamidisu w celu spowolnienia progresji choroby. [12]

7.1.2 Wskazania rejestracyjne

Tafamidis wskazany jest w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych chorych z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. [12]

7.1.3 Wskazanie wnioskowane

Leczenie amyloidozy transtyretynowej u dorosłych w 1. stopniu (stadium)³ objawowej polineuropatii. Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

7.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z transtyretynową polineuropatią amyloidową. [12]

³ W języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień / stadium

Dawkowanie

Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg doustnie, raz na dobę. [12]

Jeśli po podaniu produktu leczniczego wystąpią wymioty, w których stwierdzono obecność nienaruszonej kapsułki produktu Vyndaqel, należy zastosować, o ile to możliwe, dodatkową dawkę produktu Vyndaqel. Jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki, nie ma konieczności stosowania dodatkowej dawki. Kolejną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć następnego dnia o wyznaczonej porze. [12]

Specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku są bardzo ograniczone. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). [12]

Niewydolność wątroby i nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie badano stosowania megluminianu tafamidisu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów. [12]

Dzieci i młodzież

Stosowanie tafamidisu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe. [12]

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki miękkie należy połykać w całości, nie należy ich kruszyć ani dzielić, produkt może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. [12]

7.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [12]

7.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczne dane kliniczne odzwierciedlają ekspozycję 127 pacjentów z transtyretynową (TTR) polineuropatią amyloidową na megluminian tafamidisu w dawce 20 mg, stosowany codziennie przez średnio 538 dni (zakres od 15 do 994 dni). Działania niepożądane miały w większości nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania według standardowej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane zgłaszane w programie klinicznym wymienione w poniższej tabeli odzwierciedlają częstości ich występowania w badaniu klinicznym III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (*Fx-005*). [12]

Tabela 14 Działania niepożądane wg ChPL [12]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego Zakażenia pochwy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból w nadbrzuszu

7.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku rozrodczym podczas stosowania megluminianu tafamidisu powinny stosować odpowiednią antykoncepcję i kontynuować stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez 1 miesiąc po zakończeniu stosowania megluminianu tafamidisu. [12]

Megluminian tafamidisu należy dodać do standardowego leczenia pacjentów, u których występuje rodzinna polineuropatia amyloidowa TTR (TTR-FAP). Lekarze powinni monitorować pacjentów i stale prowadzić ocenę, czy potrzebne jest zastosowanie innej terapii, w tym przeszczepienia wątroby, jako części standardowego leczenia. Z powodu braku dostępnych danych dotyczących stosowania megluminianu tafamidisu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, należy przerwać stosowanie megluminianu tafamidisu w tej grupie pacjentów. [12]

Produkt Vyndaqel® zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. [12]

7.1.8 Informacje dotyczące rejestracji leku Vyndaqel® [12]

Tabela 15 Oceniana interwencja Vyndaqel® [12]

Informacje	Dane na temat produktu Vyndaqel®
Nazwa handlowa; dawka	Vyndaqel, 20 mg
Substancja czynna	Megluminian tafamidisu
Postać farmaceutyczna	Kapsułki miękkie
Droga podania	Doustnie
Zawartość opakowania (wnioskowana)	30/90 kapsułek
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/11/717/001; EU/1/11/717/002
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki działające na układ nerwowy,
Kod ATC	N07XX08
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16 listopada 2011
Dawkowanie i czas trwania leczenia	1 tabletką dziennie, czas trwania leczenia: zgodnie z programem lekowym
Wskazanie rejestracyjne	Vyndaqel jest wskazany w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1.* w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.
Lek sierocy	Tak
Sposób finansowania	W ramach programu lekowego
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	<i>Pfizer Limited</i> , Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z transtyretynową polineuropatią amyloidową.
Monitorowanie stosowania technologii	Zgodnie z proponowanym programem lekowym.

bd - brak danych; * tj. stadium I zgodnie z kliniczną (3-stopniową) skalą TTR-FAP wg *Coutinho 1980* (szczegóły w tabeli 2)

7.2 Rekomendacje refundacyjne dla tafamidisu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [5], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [11], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [36], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [55], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [43], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [42], IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [26], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [8], HAS (*Haute Autorite de Sante*) [23].

7.2.1 Rekomendacje polskie (AOTMiT)

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono opublikowanych przez AOTMiT rekomendacji dotyczących finansowania tafamidisu w leczeniu chorych na TTR-FAP.

7.2.2 Rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania tafamidisu w leczeniu dorosłych chorych na TTR-FAP.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania TAF w leczeniu chorych na TTR-FAP przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania TAF w leczeniu TTR-FAP

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2013 [53]	Tafamidis	Negatywna	SMC wydał negatywną rekomendację dla tafamidisu w leczeniu dorosłych pacjentów w I stadium TTR-FAP ze względu na fakt, że podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniej dokumentacji.
AWMSG 2012 [9]		Negatywna	AWMSG wstrzymuje się od wydania rekomendacji do czasu wydania jej przez NICE.
HAS 2014 [24]		Pozytywna	HAS zarekomendował włączenie TAF na listę leków refundowanych oraz listę leków dopuszczonych do użytku szpitalnego w leczeniu dorosłych pacjentów w I stadium TTR-FAP stosowanego w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Jednocześnie Komisja Przejrzystości HAS podkreśliła, że chce być na bieżąco informowana o wynikach okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa przygotowanych przez EMA, szczególnie w zakresie zdarzeń w obrębie wątroby oraz wynikach skuteczności u chorych z innymi mutacjami niż Val30Met.

W 2013 roku SMC wydała negatywną rekomendację dla TAF stosowanego w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych chorych w I stadium objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Powodem wydania negatywnej rekomendacji [53] był fakt, że podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniej dokumentacji. W 2012 roku została wydana przez AWMSG negatywna rekomendacja dla tafamidisu w leczeniu TTR-FAP. AWMSG wydała negatywną rekomendację ponieważ oczekuje na opracowanie pełnej dokumentacji przez NICE. [9] Natomiast HAS w 2014 roku wydał pozytywną rekomendację dla TAF w tym samym wskazaniu. [24]

Jedna z odnalezionych rekomendacji jest rekomendacją pozytywną. Francuski HAS uznał, że tafamidis powinien być finansowany w leczeniu pacjentów w I stadium TTR-FAP. Zidentyfikowane negatywne rekomendacje (SMC, AWMSG) wynikają z braku przedłożenia wniosku (podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniej dokumentacji).

7.2.3 Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Decyzje refundacyjne zostały pozyskane od firmy zlecającej. Dane zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 17 Decyzje refundacyjne dla leku Vyndaqel®

Kraj	Decyzja refundacyjna
Austria	■
Belgia	■
Bulgaria	■■■■
Cypr	■■■
Czechy	■
Dania	■■■
Estonia	■■■■■
Finlandia	■■■■■
Francja	■■■
Grecja	■■■
Hiszpania	■■■
Holandia	■■■
Irlandia	■
Islandia	■■■■■
Liechtenstein	■■■■■
Litwa	■■■■■
Luksemburg	■■■
Łotwa	■■■■■
Malta	■■■■■

Kraj	Decyzja refundacyjna
Niemcy	■
Norwegia	■
Portugalia	■
Rumunia	■
Słowacja	■
Słowenia	■
Szwajcaria	■
Szwecja	■
Węgry	■
Wielka Brytania	■
Włochy	■
Chorwacja	■

8 Alternatywne świadczenia

8.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [6] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [49], jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych wytycznych oraz rekomendacji, a także na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi. Analizowane wytyczne oraz rekomendacje zostały opublikowane przez organizacje krajów Europy Zachodniej oraz USA, w związku z czym zalecenia w nich zawarte należy uznać za obowiązujące także w Polsce.

Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych standardem leczenia jest przeszczepienie wątroby, które należy przeprowadzić jak najszybciej. W czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, chorym na TTR-FAP należy podawać dostępne leki zatwierdzone w tym wskazaniu, do których należy tafamidis oraz leczenie objawowe. Pozostałe leki wskazywane w analizowanych dokumentach nie zostały dotychczas zarejestrowane przez EMA. W związku z tym za jedyne dostępne leczenie farmakologiczne należy uznać tafamidis. Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne nie zastępuje przeszczepienia wątroby. Jego celem jest opóźnienie progresji choroby w oczekiwaniu na przeszczepienie tego narządu, w związku z czym przeszczep wątroby nie stanowi komparatora dla tafamidisu.

Zgodnie z opiniami przedstawionymi przez ekspertów, w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce stosuje się leczenie objawowe.

W związku z powyższym w Polsce nie stosuje się innego leczenia TTR-FAP niż leczenie objawowe, które należy uznać za komparator dla tafamidisu.

W ramach leczenia objawowego neuropatii obwodowej stosuje się leki p/bólowe, terapię zaburzeń odżywiania, fizjoterapię i leczenie protetyczne. W przypadku neuropatii autonomicznej głównym celem leczenia jest zmniejszenie objawów niedociśnienia ortostatycznego, zaburzeń trawiennych i zaburzeń w funkcjonowaniu dróg moczowych. [3]

Szczegółowe omówienie metod stosowanych w ramach leczenia objawowego chorych na TTR-FAP znajduje się w Tabeli 8. Tabela 8 Leczenie objawowe stosowane w przebiegu TTR-FAP [7]

Sposoby leczenia objawowego zostały wskazane przez autorów wytycznych, opracowanych w 2013 [7]. W pierwszych europejskich wytycznych, opracowanych w 2016 roku [2] również wskazuje się na leczenie z wykorzystaniem leków przeciwbólowych, przeciwbiegunkowych, leków stosowanych w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego oraz diuretyków u pacjentów z niewydolnością serca. [2] Zgodnie z wytycznymi, leczenie objawów związanych z TTR-FAP należy rozpocząć natychmiast po postawieniu diagnozy, a leczenie powinno być dostosowane do indywidualnego pacjenta. [2]

Ponadto, w raporcie z głównego badania (*Fx-005*) włączonego do analizy klinicznej, została zawarta lista leków, które chorzy stosowali w czasie badania klinicznego. [20]

Tabela 18 Leczenie objawowe (towarzyszące); TAF vs PL (*Fx-005*) [20]

Badanie (publikacja)	Leki wg klasyfikacji WHO	n (%)	
		TAF [N=65]	PL [N=63]
[Redacted]	Pacjenci otrzymujący leczenie towarzyszące (objawowe) ogółem:	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie (publikacja)	Leki wg klasyfikacji WHO	n (%)	
		TAF [N=65]	PL [N=63]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W całej badanej grupie, aż [REDACTED] z grupy tafamidisu i [REDACTED] z grupy placebo korzystało z innych leków. Do najczęściej stosowanych leków należały [REDACTED]

Ponadto, pacjenci stosowali [REDACTED]

Zarówno lista leków wymienionych w wytycznych, jak i lista leków, które pacjenci stosowali w badaniu *Fx-005* wskazuje na powszechne i szerokie stosowanie leczenia objawowego w TTR-FAP. Zgodnie z wytycznymi [2] leczenie takie powinno być zindywidualizowane.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [49], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [6] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią ekspertów medycznych).

9 Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [6] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe:

- Odnoszące się do śmiertelności;
- Odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- Odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia.

Ponadto punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- Być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- Dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- Odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami;
- Mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

Punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności

W związku z faktem, iż TTR-FAP to rzadka, postępująca, nieodwracalna choroba układowa należąca do dziedzicznych neuropatii obwodowych o najcięższym nasileniu, prowadząca do stopniowej niepełnosprawności oraz do zgonu chorego, w analizie przedstawiono wyniki dotyczące śmiertelności.

Przewidywana długość życia nieleczonych chorych wynosi około 9-13 lat od pojawienia się pierwszych objawów [7].

W ramach analizy skuteczności (np. na podstawie wskaźników całkowitego przeżycia) lub bezpieczeństwa należy ocenić częstość wystąpienia zgonów, u osób które przyjmowały tafamidis.

Ponadto, w analizie bezpieczeństwa należy ocenić działania/zdarzenia niepożądane, rezygnacje/utrąty z badania.

Punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby

W analizie klinicznej główne znaczenie będą miały punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby.

Polineuropatia zwykle rozpoczyna się od dysfunkcji małych włókien kończyn dolnych, a następnie obejmuje ona duże włókna. [17, 47] W związku z powyższym, w ocenie przebiegu/nasilenia choroby należy wykorzystać złożony wynik funkcji włókien małych (cienkich) nerwów (na podstawie 3 badań – 3 NTSF) oraz złożony wynik funkcji dużych (grubych) nerwów (na podstawie 5 badań oraz 2 dodatkowych parametrów – 7NTs).

Aby ocenić złożony wynik funkcji dużych nerwów (ang. *summated 7-nerve tests-normal deviates*) należy wykonać 5 badań przewodnictwa nerwowego oraz ocenić dwa dodatkowe parametry. Wśród badań wymienia się: czuciowy potencjał czynnościowy rejestrowany z nerwu łydki, złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu strzałkowego, przewodnictwo ruchowe nerwu strzałkowego, przewodzenia pobudzeń przez włókna ruchowe nerwu strzałkowego, przewodzenia pobudzeń przez włókna ruchowe nerwu strzałkowego piszczelowego, a także progę czucia wibracji w paluchu oraz wskaźnika czynności serca w odpowiedzi na głębokie oddychanie (6 oddechów na minutę). Wartości normatywne zostały określone zależnie od wieku. Chory może uzyskać od -26 punktów (skrajnie prawidłowa wartość) do 26 punktów (wartość skrajnie nieprawidłowa). [13]

Aby ocenić złożony wynik funkcji małych włókien (cienkich nerwów) (ang. *summated 3 nerve tests-small-fiber normal deviates*), należy ocenić 3 parametry: próg odczucia zimna, próg odczucia gorąca/bólu oraz wskaźnik czynności serca w odpowiedzi na głębokie oddychanie. Chory może uzyskać od -11,2 punktów (skrajnie prawidłowa wartość) do 11,2 punktów (skrajnie nieprawidłowa wartość). [13]

Wraz z rozwojem polineuropatii obniża się zdolność chorego do poruszania się, w konsekwencji czego dochodzi do niepełnosprawności. W ocenie stopnia rozwoju niepełnosprawności można wykorzystać np. skalę Karnofsky'ego.

Do oceny progresji choroby i stopnia upośledzenia sprawności u pacjentów z TTR-FAP stosuje się skalę NIS. W ramach, której ocenia się stopień upośledzenia sprawności kończyn dolnych (NIS-LL) oraz górnych (NIS-UL). Jak wcześniej wskazano, osłabienie/upośledzenie funkcji kończyn dolnych jest jednym z początkowych objawów TTR-FAP. [13]

Skala NIS-LL wykorzystywana jest również do oceny odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź na leczenie w badaniach definiowana jest najczęściej jako zwiększenie wyniku w skali NIS-LL o mniej niż 2 punkty względem wartości początkowych (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie określano mianem '*responders*'). Początkowo skala NIS stosowana była u pacjentów z polineuropatią cukrzycową. Podczas konsensusu dotyczącego przeprowadzania badań dotyczących leczenia polineuropatii cukrzycowej uznano, że 2-punktowy wzrost NIS-LL wskazuje na klinicznie istotne zmiany w funkcjonowaniu pacjenta, ponadto, zmiana o 2 punkty jest najmniejszą zmianą, jaką lekarz może rozpoznać za pomocą tej skali. [41]

W związku z wystąpieniem utraty masy ciała u pacjentów z TTR-FAP (następstwo biegunek i zaparc, prowadzących do ciężkiego niedożywienia) należy u tych pacjentów oceniać również mBMI. Wskaźnik ten służy do oceny stanu odżywienia chorego. Zmodyfikowany wskaźnik BMI (mBMI) otrzymuje się

poprzez wymnożenie BMI przez poziom albumin w surowicy. Wskaźnik ten koryguje wynik BMI o obrzęk związany z niskim stężeniem albumin. [14]

Za chorobę tą odpowiedzialna jest mutacja punktowa w genie kodującym białko TTR. W wyniku tej mutacji dochodzi do destabilizacji białka i jego przekształcenia z formy tetramerycznej w monomery. W związku z tym, w badaniach oceniających skuteczność tafamidisu należy ocenić stabilizację tetrameru TTR.

Z racji, iż w zaawansowanym stadium rozwoju TTR-FAP stosuje się leczenie schyłkowej niewydolności nerek i serca, a ocena funkcji serca u tych chorych powinna być przeprowadzana systematycznie (z racji na odkładające się w obrębie serca amyloidy), w związku z czym w badaniach oceniających skuteczność leczenia tafamidisu należy ocenić funkcję pracy serca. [3]

Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia

TTR-FAP jest chorobą ściśle wpływającą na jakość życia. Wiąże się to z znacznym wpływem na m.in. zdolność poruszania się, odczuwanie bólu czy problemami ze strony przewodu pokarmowego. U pacjentów z TTR-FAP należy więc oceniać wpływ leczenia na jakość życia. W tym celu wykorzystuje się najczęściej kwestionariusz *Norfolk Quality of Life Questionnaire*, który ocenia wpływ neuropatii na jakość życia. Dodatkowo, jakość życia pacjentów można również ocenić za pomocą skali SF-36 (ang. *Short form 36*).

Należy zaznaczyć, że w badaniu obserwacyjnym *Coelho 2017* [14] wskazywany jest związek pomiędzy stadium TTR-FAP (wg *Coutinho 1980* [17]), a istotnością kliniczną punktów końcowych. Autorzy badania wskazują, że istotność punktów końcowych zależy od nasilenia polineuropatii. Wskazano, iż do oceny skuteczności leczenia chorych w I i II stadium TTR-FAP najlepiej wykorzystać takie punkty końcowe jak: NIS-LL, złożone pomiary funkcji dużych i małych włókien nerwowych, a także ocenę TQOL za pomocą kwestionariusza *Norfolk QOL-DN*. [14]

Ocena bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach RCT i w badaniach obserwacyjnych: zdarzeń/działań niepożądanych, rezygnacji/utrat z badania.

W ramach poszczególnych analiz HTA zostaną ocenione następujące punkty końcowe:

I. Analiza kliniczna:

- Zgony;
- Jakość życia (TQOL, SF-36);
- Odpowiedź na leczenie (w skali NIS-LL);
- Stopień upośledzenia sprawności kończyn dolnych;
- Stabilizacja tetrameru TTR;
- Złożony wynik funkcji włókien małych / dużych nerwów;
- Stopień niepełnosprawności wg skali Karnofsky'ego;
- Ocena stanu odżywienia chorego za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała wskaźnika (mBMI);
- Ocena parametrów funkcji serca;
- Ocena z zakresu bezpieczeństwa – zdarzenia/ działania niepożądane, utraty/ rezygnacje z badania.

II. Analiza ekonomiczna:

- Lata skorygowane o jakość życia (ang. *quality adjusted life years*, QALY),
- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. *Incremental cost-utility ratio*, ICUR),
- Koszty całkowite.

III. Analiza wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet świadczeniobiorcy,
- Wpływ na system ochrony zdrowia,
- Aspekty etyczne i społeczne.

10 Typ badania

Do analizy głównej (efektywności eksperymentalnej) zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [6] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych.

W pierwszej kolejności włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Ze względu na rzadki charakter choroby włączone zostaną również dowody o niższej wiarygodności (tj. badania eksperymentalne z II poziomu dowodów wg klasyfikacji doniesień naukowych na podstawie wytycznych AOTMiT [7]). Takie podejście jest jak najbardziej uzasadnione i zgodne z wytycznymi AOTMiT *„W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.”* [6]

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] dane odnoszące się do efektywności praktycznej powinny pochodzić z wiarygodnych i rzetelnych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD; *real world evidence*, RWE). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów).

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dotyczących efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa) uwzględnione będą zatem badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (tj. badania obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry) analizujące tafamidis w postaci doustnej w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w I stadium objawowej polineuropatii⁴.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL, [REDACTED] oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.

⁴ W przypadku nie zidentyfikowania publikacji pełnotekstowych, dopuszcza się włączenie abstraktów i/lub posterów konferencyjnych, stanowiących wartość dodaną do danych pełnotekstowych: tj. duża liczebność próby (populacja w grupie TAF ≥ 30 pacjentów) i/lub klinicznie istotne punkty końcowe (np. dotyczące wskaźników całkowitego przeżycia) i/lub długi okres leczenia/obserwacji (powyżej 3 lat).

11 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICOS.

Tabela 19 Podsumowanie w schemacie PICOS

PICOS	
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z amyloidozą transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii*.</p> <p>Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego, dla którego opracowano analizy HTA, ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego [46] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Vyndaqel® (<u>potwierdzone opinie ekspertów medycznych</u>).</p>
Interwencja	<p>Ocenianą interwencją jest megluminian tafamidisu (Vyndaqel®, kapsułka, 20 mg). Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg. Lek należy przyjmować doustnie, raz na dobę.</p>
Komparator	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT [6] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [49]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologię opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinie ekspertów medycznych.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że jedynym komparatorem dla tafamidisu jest leczenie objawowe⁵. Należy podkreślić, iż leczenie farmakologiczne tafamidisem nie zastępuje przeszczepienia wątroby. Jego celem jest opóźnienie progresji choroby (tj. opóźnienie wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych) w oczekiwaniu na przeszczepienie tego narządu, w związku z czym przeszczep wątroby nie stanowi komparatora dla tafamidisu. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opinią ekspertów medycznych [38]).</p> <p>W ramach leczenia objawowego neuropatii obwodowej stosuje się leki przeciwbólowe, terapię zaburzeń odżywiania, fizjoterapię i leczenie protetyczne. W przypadku neuropatii autonomicznej głównym celem leczenia jest zmniejszenie objawów niedociśnienia ortostatycznego, zaburzeń trawiennych i zaburzeń w funkcjonowaniu dróg moczowych [3].</p>
Punkty końcowe	<p><u>Analiza kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Jakość życia (TQOL, SF-36); ▪ Odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL; ▪ Stabilizacja tetrameru TTR; ▪ Złożony wynik funkcji włókien małych (cienkich) / dużych (grubych) nerwów; ▪ Stopień rozwoju niepełnosprawności – skala Karnofsky'ego; ▪ Stopień upośledzenia sprawności kończyn dolnych (NIS-LL) i górnych (NIS-UL); ▪ mBMI; ▪ Ocena parametrów funkcji serca; ▪ Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia/działania niepożądane, utraty/rezygnacje z badania. <p><u>Analiza ekonomiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lata skorygowane o jakość życia (ang. <i>quality adjusted life years</i>, QALY), ▪ Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i>, ICUR), ▪ Koszty całkowite. <p><u>Analiza wpływu na budżet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wpływ na budżet świadczeniobiorcy, ▪ Wpływ na system ochrony zdrowia, ▪ Aspekty etyczne i społeczne.

⁵ Mając na uwadze metodologię prowadzonych badań klinicznych (np. zastosowanie maskowania) oraz fakt, że tafamidis podaje się łącznie z leczeniem objawowym technologią alternatywną w badaniach RCT będzie placebo+leczenie objawowe.

PICOS	
Typ badania	<p>Do analizy głównej (efektywności eksperymentalnej) zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [6] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Do analizy włączone będą w pierwszej kolejności randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Ze względu na rzadki charakter choroby do analizy efektywności eksperymentalnej włączano również dowody niższej wiarygodności[^] (tj. badania eksperymentalne z II poziomu dowodów wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMIIT [6]).</p> <p>Analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa) zostanie oparta na identyfikacji badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (obserwacyjnych, postmarketingowych, rejestrów) analizujących tafamidis w postaci doustnej w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w I stadium objawowej polineuropatii[±].</p> <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL, [redacted] oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.</p>

* tj. I stadium zgodnie z kliniczną (3-stopniową) skalą TTR-FAP wg *Coutinho 1980* [17]. W języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień / stadium;

[^]Takie podejście jest jak najbardziej uzasadnione i zgodnie z wytycznymi AOTMIIT „W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne.”;

[±] W przypadku nie zidentyfikowania publikacji pełnotekstowych, dopuszcza się włączenie abstraktów i /lub posterów konferencyjnych, stanowiących wartość dodaną do danych pełnotekstowych: tj. duża liczebność próby (populacja w grupie TAF ≥ 30 pacjentów) i/lub klinicznie istotne punkty końcowe (np. dotyczące wskaźników całkowitego przeżycia) i/lub długi okres leczenia/obserwacji (powyżej 3 lat).

12 Spis tabel i diagramów

Tabela 1 Klasyfikacja amyloidozy [28, 39, 57].....	11
Tabela 2 Stadia klinicznego zaawansowania rozwoju TTR-FAP wg <i>Coutinho 1980</i> [17, 2]	15
Tabela 3 Skala sprawności Karnofsky'ego [57].....	16
Tabela 4 Skala CADT [18]	17
Tabela 5 Podsumowanie mapowania wyniku w skali NIS-LL na stadium choroby [44]	19
Tabela 6 Klasyfikacja objawów w przebiegu TTR-FAP [7].....	20
Tabela 7 Kwestionariusz Norfolk QOL-DN (TQOL) [62, 61]	23
Tabela 8 Leczenie objawowe stosowane w przebiegu TTR-FAP [7]	26
Tabela 9 Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia transtyretynowej rodzinnej polineuropatii amyloidowej	27
Tabela 10 Liczba osób ze zdiagnozowaną TTR-FAP w wybranych państwach europejskich [2, 40].....	33
Tabela 11 Podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia TTR-FAP na podstawie przeglądu systematycznego Schmidt 2017 [51].....	34
Tabela 12 Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana [21, 51]	34
Tabela 13 Całkowita liczba chorych, u których oceniana technologia może być zastosowana [14, 21, 48, 51]	35
Tabela 14 Działania niepożądane wg ChPL [12].....	39
Tabela 15 Oceniana interwencja Vyndaqel® [12].....	40
Tabela 16 Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania TAF w leczeniu TTR-FAP	41
Tabela 17 Decyzje refundacyjne dla leku Vyndaqel®.....	42
Tabela 18 Leczenie objawowe (towarzyszące); TAF vs PL (<i>Fx-005</i>) [20].....	45
Tabela 19 Podsumowanie w schemacie PICOS.....	52
Diagram 1 Objawy TTR-FAP [16].....	14
Diagram 2 Schemat leczenia TTR-FAP wg ATTReUNET [2].....	30

13 Referencje

1. Adams D, Lozeron P, Lacroix C., Amyloid neuropathies, *Curr Opin Neurol.* 2012 Oct;25(5):564-72
2. Adams D., et. al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy, *Curr Opin Neurol* 2016, 29 (suppl 1):S14-S26
3. Adams D., Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy, 2013, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(2) 129-139
4. Adams D., Théaudin M., Cauquil C. i in, *FAP Neuropathy and Emerging Treatments*, 2014, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14 (435)
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) www.aotm.gov.pl
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
7. Ando Y., Coelho T., Berk J. i in., Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8: 31
8. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). <http://www.awmsg.org/> [data dostępu: 02.03.2018].
9. AWMSG, Rekomendacja Vyndaqel; dostęp: 02.03.2018
10. Barreiros A., Galle P., Otto G., *Familial Amyloid Polyneuropathy*, 2013, *Digestive Disease*, 31:170-174
11. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/> [data dostępu: 02.03.2018].
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel, 20 mg, kapsułki miękkie. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2016 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 12.10.2017.
13. Coelho T, Maia L, Da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial, *Neurology* 2012, 79 (8): 785-792.
14. Coelho T, Vinik EJ, Tripp T, et al. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2017, 55:323-32.
15. Coelho Taia L., Da Silva A. i in., Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy, *Journal of Neurology*, 2013, 260 (11) (pp 2802-2814)
16. Conceicao I., Gonzalez-Duarte A., Obici L., Schmidt H., Simoneau D., Ong M-L., Amass L., „Red-Flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy, *Journal of the Peripheral Nervous System* 21: 5-9 (2016)
17. Coutinho P, da Silva AM, Lima JL, Barbosa AR. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, e Costa PP, de Freitas AF, eds. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980:88-98.
18. Denier C, Ducot B, Husson H, Lozeron P, Adams D, Meyer L, Said G, Planté-Bordeneuve V A brief compound test for assessment of autonomic and sensory-motor dysfunction in familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol.* 2007 Dec;254(12):1684-8.
19. Ericzon B-G., et.al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation*, September 2015; vol. 99 no,9, 1847-1854
20. [Redacted]
21. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050 - Polska, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (ostatni dostęp: 02.03.2018)
22. Graceffa A., et al. Psychosocial impact of presymptomatic genetic testing for transthyretin amyloidotic polyneuropathy, *Neuromuscular Disorders* 19 (2009) 44-48
23. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/> [data dostępu: 02.03.2018].
24. Haute autorité de santé, VYNDAQEL 20 mg, soft capsules, B/2x15 capsules in blister (PVC/alu) (CIP code: 218 245-9), 2012, 1-19

25. Ines M, Coelho T, Conceicao I, et al. Prevalence of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal. *Value in Health* 2015, 18:A662.
26. IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) <http://www.irf.dk/en/> [data dostępu: 02.03.2018].
27. Jonsen E., Familial amyloidotic patient's experience of the disease and of liver transplantation, *Journal of Advanced Nursing*, 1998, 27, 52-58
28. Jurczyszyn A., Skotnicki A., Postępy w badaniach nad molekularną patogenezą amyloidozy oraz implikacje kliniczne, 2004, *Adv Clin Exp Med.*, 13 (4): 669-676
29. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic Focus. *Journal of the Neurological Sciences* 2008, 270:133-40.
30. Kościelska M., Shebani Z., Matuszkiewicz-Rowińska J., Amyloidoza nerek, 2013, *Przegląd Lekarski*, 70 (4)
31. Lista produktów stosowanych w chorobach sierocych, Orphanet Report Series, Orphan Drugs collection http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf [data dostępu: 02.03.2018]
32. Lozeron P., Theaudin M., Mincheva Z. i in., Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy, *European Journal of Neurology* 2013, 20 (12) (pp 1539-1545)
33. Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, et al. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. *Journal of Neuromuscular Diseases* 2 2015, S39-S48.
34. Merckies I.S., Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial, *Neurology* 2013, 80 (15) (pp 1444-1445)
35. Merlini G., Plante-Bordeneuve V., Judge D.P. i in., Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis, *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2013, 6 (6) (pp 1011-1020)
36. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/> [data dostępu: 02.03.2018].
37. NUEVO HTA. Analiza ekonomiczna. Tafamidis (Vyndaqel®, kapsułki 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
38. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie. Kraków 2018 r.
39. Olesińska M., Jankowska E., Sukiennik-Kujawa M. i in., Amyloidoza pierwotna AL z zajęciem serca, 2012, *Folia Cardiologica Excerpta* 7 (4):194-200
40. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(Supp1):S3-13.
41. Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol*. 1995;38(3):478-82.
42. PHARMAC (Nowa Zelandia): <http://www.pharmac.govt.nz/> [data dostępu: 02.03.2018].
43. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <http://www.pbs.gov.au/> [data dostępu: 02.03.2018].
44. Plante-Bordeneuve V, Suhr OB, Maurer MS, et al. The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registry: design and methodology. *Current Medical Research & Opinion*, 2013, 29(1):77-84.
45. Portal amyloidoza.pl; <http://amyloidoza.pl/>; dostęp: 02.03.2018
46. Projekt Programu Lekowego: „LECZENIE RODZINNEJ TRANSTYRETYNOWEJ POLINEUROPATII AMYLOIDOWEJ (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer).
47. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, i wsp. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:398-408.
48. Reines JB, Vera TR, Martin MU, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llatzer Hospital descriptive study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:29.
49. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.

50. Rozpoznawanie Rodzinnej Transtyretynowej Polineuropatii Amyloidowej TTR-FAP <http://www.amyloidoza.pl/> [data dostępu 02.03.2018]
51. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid* 2017, 24(supp1):111-112.
52. Schmidt H, Waddington-Cruz M, Botteman M, et al. Global Prevalence Estimates of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (ATTR-FAP): A Systematic Review and Projections. *Value in Health* 2016, 19:A601.
53. Scottish Medicines Consortium, Tafamidis meglumine (Vyndaqel®) 20mg soft capsules, (No: 877/13), Statement of Advice, 2013, 1
54. Sekijima Y., Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis, *J Clin Pharm Ther.* 2014 Jun; 39(3):225-33
55. SMC (Scottish Medicines Consortium) <https://www.scottishmedicines.org.uk/> [data dostępu: 02.03.2018].
56. Suhr O., Herlenius G., Friman S., Ericzon B., Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis, 2000, *Liver Transplantation*, 6 (3): pp 263-276
57. Szczeklik A, red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. *Medycyna praktyczna*, Kraków 2012, strony: 1920-1922
58. The National Organization for Rare Disorders, Physician's Guide to Amyloidosis. *NORD Guides for Physicians #8*, 2010, 1-12
59. Tylka J., Piotrowicz R., Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska; *Kardiologia Polska*, 2009; 67:10
60. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
61. Vinik, E. J., A. I. Vinik, J. F. Paulson, I. S. Merkies, J. Packman, D. R. Grogan and T. Coelho (2014). "Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy." *J Peripher Nerv Syst* 19(2): 104-114.
62. Vinik, E. J., R. P. Hayes, A. Oglesby, E. Bastyr, P. Barlow, S. L. Ford-Molvik and A. I. Vinik (2005). "The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy." *Diabetes Technol Ther* 7(3): 497-508.
63. Wikipedia.org ;dane dotyczące populacji ogólnej wybranych państw; data dostępu: 02.03.2018
64. Żelichowski G., Diagnostyka amyloidozy układu sercowo-naczyniowego, 2010, *Choroby serca i Naczyń* 7(1):40-48.