

Analiza ekonomiczna

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

Analiza ekonomiczna

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	WKŁAD PRACY	4
3.	INDEKS SKRÓTÓW	5
4.	STRESZCZENIE	7
5.	CEL OPRACOWANIA	9
6.	METODYKA	10
6.1.	Strategia analityczna	10
6.2.	Problem decyzyjny	10
6.2.1.	Populacja (P).....	11
6.2.2.	Interwencja (I).....	11
6.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	12
6.2.4.	Efekty zdrowotne (O)	13
6.3.	Perspektywa	13
6.4.	Horyzont czasowy	14
6.5.	Dyskontowanie	14
6.6.	Próg opłacalności [4]	15
6.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
7.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	18
7.1.	Skuteczność kliniczna	18
7.1.1.	Metodyka badania Fx-005.....	19
7.1.2.	Wyniki badania Fx-005	20
7.2.	Bezpieczeństwo	21
7.3.	Jakość życia	22
7.4.	Technika analityczna	23
8.	OCENA KOSZTÓW	25
8.1.	Koszty tafamidisu	26
8.2.	Koszt leczenia objawowego	27
8.2.1.	Arytmia	29
8.2.2.	Niewydolność serca.....	30
8.2.3.	Niedociśnienie ortostatyczne.....	31
8.2.4.	Zaburzenia żołądka i jelit	31
8.2.5.	Biegunka o ciężkim nasileniu	31
8.2.6.	Ból neuropatyczny	32
8.2.7.	Zespół cieśni nadgarstka	32
8.2.8.	Suchość jamy ustnej	33
8.2.9.	Hipoglikemia	33
8.2.10.	Niewydolność nerek	33
8.2.11.	Nietrzymanie moczu.....	33
8.2.12.	Niedokrwistość	34
8.2.13.	Niedoczynność tarczycy	34
8.2.14.	Amyloidoza oczu	35
8.2.15.	Koszty związane z przeszczepem wątroby	35
8.3.	Koszt diagnostyki i monitorowania	42
9.	MODELOWANIE	45
9.1.	Opis modelu	45
9.1.1.	Charakterystyka stadiów TTR-FAP w modelu	46

9.2.	Metody symulacji	47
9.2.1.	Rozkład zmiennych	48
9.3.	Długość cyklu	48
9.4.	Populacja chorych	49
9.4.1.	Prawdopodobieństwo przeszczepu	50
9.5.	Dane wejściowe i założenia w modelu	51
9.5.1.	Początkowy wynik w skali NIS-LL.....	51
9.5.2.	Progresja choroby przed przeszczepem na podstawie zmiany wyniku w skali NIS-LL	51
9.5.3.	Progresja choroby po przeszczepie na podstawie zmiany wyniku w skali NIS-LL	52
9.5.4.	NIS-LL a stadia TTR-FAP z badania <i>Coutinho</i> [28].....	52
9.5.5.	Przeżycie	54
9.5.6.	Użyteczność w modelu	60
9.6.	Zestawienie parametrów modelu.....	62
9.7.	Walidacja modelu.....	66
10.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	67
10.1.	Analiza koszty-konsekwencje	67
10.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową.....	68
11.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	70
11.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	70
11.1.1.	Założenia.....	70
11.1.2.	Wyniki.....	73
12.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI.....	94
12.1.	Źródła danych.....	94
12.1.1.	Analizy ekonomiczne.....	94
12.1.2.	Użyteczności	95
12.2.	Etapy selekcji publikacji	96
12.3.	Zidentyfikowane badania	96
12.3.1.	Analizy ekonomiczne	96
12.3.2.	Użyteczności	97
13.	OGRANICZENIA	99
14.	DYSKUSJA.....	100
15.	WNIOSKI	102
16.	ZAŁĄCZNIKI	103
16.1.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	103
16.2.	Mapowanie danych z rejestru THAOS na skalę NIS-LL.....	105
16.3.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	106
16.4.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	109
17.	SPIS TABEL	111
18.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	113
19.	REFERENCJE.....	114

2. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanym w tworzenie opracowania	
[REDACTED]	Aktualizacja analizy ekonomicznej dla analizowanego problemu decyzyjnego.
[REDACTED]	Aktualizacja analizy ekonomicznej dla analizowanego problemu decyzyjnego.
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową.
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę obliczeniową.

Data zakończenia analizy: 09.03.2018 r.

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

Konflikt interesów

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

Autorzy pierwotnej wersji analizy: MAHTA Sp. z o.o.^	
[REDACTED]	Analiza ekonomiczna dla analizowanego problemu decyzyjnego. Warszawa, 14 sierpnia 2014 r.
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola jakości, korekta językowa, 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 wersji analizy: 14.08.2014 r.

3. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	<i>Acute rejection</i>	Ostre odrzucenie przeszczepionego narządu
CADT	<i>Compound Autonomic Dysfunction Test</i>	Skala służąca do oceny funkcji układu autonomicznego
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>	Wirus cytomegalii
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	Analiza koszty-użyteczność
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>	Zalecana dawka leku
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>	Europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	-	Jednorodne Grupy Pacjentów
mPND	<i>Modified Polyneuropathy Disability Score</i>	Skala oceny stopnia niepełnosprawności w polineuropatii
MRC-MS	<i>Medical Research Council Scale For Muscle Strength</i>	Skala siły mięśni
MZ	-	Minister Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>	System ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii
NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Scale Lower Limbs</i>	Skala służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii w kończynach dolnych
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
PKB	-	Produkt Krajowy Brutto
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	Lata życia skorygowane o jakość
TQOL	<i>Total quality of life</i>	Całkowita jakość życia
TTR-FAP	<i>Transthyretin familial amyloid polyneuropathy</i>	Rodzinna transtyretynowa polineuropatia

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
		amyloidowa
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia

4. Streszczenie

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia tafamidem (*Vyndaqel*[®], kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk) stosowanym w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Efektywność kosztów i efektów tafamidisu (*Vyndaqel*[®]) oceniono metodą analizy kosztów-żyteczności. Porównywaną strategią terapeutyczną było leczenie objawowe.

Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (Dz.Urz.Min.Zdr.2018.13) [45].

Standardy leczenia objawowego rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (ang. *Transthyretin familial amyloid polyneuropathy*; TTR-FAP) oraz leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów, opinia ekspertów medycznych [41, 48].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, statystyki JGP [54, 63, 62].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [58].

Badania kliniczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego [28-24, 34].

Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny, skonstruowany w programie *Excel*, z dożywotnym horyzontem czasowym. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-żyteczność. Porównywano tafamidis stosowany z leczeniem objawowym z samym leczeniem objawowym.

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok, w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [5].

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty tafamidisu, koszty leczenia objawowego, koszty związane z przeszczepieniem wątroby, koszty diagnostyki i monitorowania.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR*). Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości.

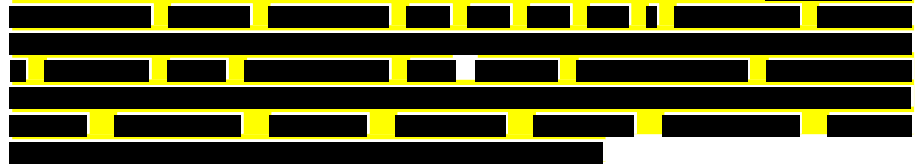
Wyniki

W dożywotnym horyzoncie czasowym, w przypadku zastosowania tafamidisu z leczeniem objawowym oraz samego leczenia objawowego, uzyskano efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 11,47 i 8,61 QALY (różnica tafamidis+leczenie objawowe *versus* leczenie objawowe wynosi 2,87 QALY).

Całkowite koszty leczenia tafamidisem z leczeniem objawowym w przypadku uwzględnienia porozumienia podziału ryzyka (ang. *Risk sharing scheme*; RSS) wynoszą [redacted] zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej, w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe [redacted] od kosztów samego leczenia objawowego.

Całkowite koszty leczenia tafamidisem z leczeniem objawowym w przypadku braku uwzględnienia RSS wynoszą [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe o [redacted] od kosztów samego leczenia objawowego, bez względu na uwzględnioną perspektywę.

Wyniki analizy koszty-użyteczność wykazały, że stosowanie tafamidisu z leczeniem objawowym w terapii amyloidozy transtyretynowej u pacjentów dorosłych w stadium I objawowej polineuropatii w miejsce samego leczenia objawowego wiąże się z kosztem zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równym [redacted]



Wnioski

TTR-FAP jest chorobą szybko postępującą, która prowadzi do wyniszczenia i zgonu. Tafamidis w analizowanym wskazaniu znajduje się na liście leków sierocych dopuszczonych do obrotu w Europie. Jest przeznaczony dla bardzo wąskiej grupy chorych¹, a wnioskowane wskazanie jest zaklasyfikowane do grupy chorób ultrazadkich. Polska jest jednym z krajów, gdzie u pacjentów z TTR-FAP produkt *Vyndaqel*[®] nie jest finansowany ze środków publicznych (tafamidis jest aktualnie refundowany w 15 krajach europejskich).

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Vyndaqel*[®] stosowany z leczeniem objawowym w porównaniu z samym leczeniem objawowym [redacted]

[redacted] Jego zastosowanie wiąże się jednak z uzyskaniem około 3 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywotnym. Biorąc pod uwagę fakt, iż tafamidis jest lekiem sierocym, można przyjąć, że koszt leczenia tą substancją kształtuje się na akceptowalnym poziomie, porównywalnym z innymi lekami sierocymi.

¹ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

5. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia tafamidisem (*Vyndaqel*[®], kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk) stosowanym w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium)² objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*; populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 6.2).

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych tafamidisu (*Vyndaqel*[®]) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności. Porównywaną strategią terapeutyczną było leczenie objawowe.

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

² tj. stadium I zgodnie z kliniczną (3-stopniową) skalą TTR-FAP wg *Coutinho 1980* [27]. W języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień / stadium

6. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z obowiązującymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z sierpnia 2016 roku [5]) oraz Rozporządzeniem 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 [52] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 16.1).

W analizie wykorzystano informacje z referencyjnych badań klinicznych (dane eksperymentalne), dane dotyczące efektywności praktycznej (ang. *Real World Data/Evidence; RWD/RWE*) . Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie ekonomicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej w Polsce przeprowadziło 2 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie neurologii)³.

6.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny dostarczony przez Zamawiającego, przygotowany w programie *Excel*. Dokonano aktualizacji modelu w zakresie wejściowych danych klinicznych i kosztowych oraz dostosowano model do wytycznych AOTMiT [5] oraz zapewniono jego zgodność z zapisami Rozporządzenia MZ [52].

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [42] oraz opinii eksperckich.

6.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu

³ Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie (dane źródłowe) dołączono do referencji [41]. W niniejszym dokumencie, w przypadku wykorzystania opinii 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.*).

systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną tafamidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych chorych w stadium I objawowej polineuropatii.

Analiza dotyczy preparatu zawierającego tafamidis: *Vyndaqel*[®], kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk, kod EAN 5909990919833.

6.2.1. Populacja (P)

Populację docelową stanowią dorośli chorzy na amyloidozę transtyretynową w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii.

W analizie wymiennie stosuje się określenie stopień/stadium⁴, odnoszący się do 3-stopniowej, klinicznej skali rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) wg *Coutinho 1980* [27]:

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

Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, oparte zostało o randomizowane badanie *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [24], [28]), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tafamidisu stosowanego z leczeniem objawowym względem samego leczenia objawowego. Populacja włączona do ww. badania uwzględnia populację określoną w ChPL (tj. pacjenci w stadium I objawowej polineuropatii).

Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 9.4. Populacja docelowa jest zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [20] oraz z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

6.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest tafamidis (megluminianu tafamidisu) w postaci kapsułek miękkich (*Vyndaqel*[®], 20 mg, kapsułki miękkie, 30 sztuk, kod EAN 5909990919833) stosowany w leczeniu amyloidozy transtyretynowej

⁴ W języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień / stadium

u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych [20].

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z transtyretynową polineuropatią amyloidową. Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg doustnie, raz na dobę, co odpowiada 12,2 mg tafamidisu [20].

Tafamidis należy dodać do standardowego leczenia chorych, u których występuje rodzinna polineuropatia amyloidowa transtyretynowa. Lekarze powinni monitorować chorych oraz prowadzić stałą ocenę konieczności zastosowania innej terapii, w tym przeszczepienia wątroby, jako części standardowego leczenia. Z powodu braku dostępnych danych dotyczących stosowania produktu *Vyndaqel*[®] u chorych po przeszczepieniu wątroby, nie należy stosować leku w tej grupie. Tafamidis podawany jest wyłącznie pacjentom, którzy samodzielnie się poruszają, tj. w pierwszym stadium TTR-FAP.

6.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 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 [5]. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, komparatorem powinien być naturalny przebieg choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Powyższe kryteria wyboru komparatora są zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [52].

Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych, standardem leczenia chorych z analizowanej populacji jest przeszczepienie wątroby, które należy przeprowadzić jak najszybciej. W czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, chorym na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii należy podawać dostępne leki zatwierdzone w tym wskazaniu, do których należy tafamidis oraz leczenie objawowe. W związku z powyższym, za jedyne dostępne leczenie farmakologiczne należy uznać tafamidis. Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne nie zastępuje przeszczepienia wątroby, a jedynie opóźnia progresję choroby w oczekiwaniu na przeszczepienie tego narządu, w związku z czym nie stanowi komparatora dla tafamidisu.

Na podstawie powyższych informacji uznano, że jedynym komparatorem dla tafamidisu jest samo leczenie objawowe. Powyższe założenie zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych, którzy stwierdzili, że w chwili obecnej w Polsce u pacjentów z analizowanej populacji stosowane jest wyłącznie leczenie objawowe [41].

Szczegółowe informacje dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego dla analizowanej interwencji [43].

6.2.4. Efekty zdrowotne (O)

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*).

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego.

W ramach analizy przedstawiono również wyniki zdrowotne w postaci lat życia (ang. *Life Years, LY*).

6.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [52] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) – perspektywa NFZ;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) – perspektywa wspólna.

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej ponieważ nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych stwierdzających wpływ tafamidisu na produktywność pacjentów z analizowanej populacji. Nie odnaleziono również danych umożliwiających ocenę kosztów pośrednich wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

6.4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi AOTMiT [5] oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [52], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. W związku z powyższym, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Model wykonuje obliczenia dla 50-letniego horyzontu czasowego. Jest to okres, w ciągu którego wszyscy pacjenci poddani symulacji umierają, co oznacza, że jest on tożsamy z dożywotnim horyzontem czasowym

Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową (rozdział 11.1).

6.5. Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok, w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [5].

6.6. Próg opłacalności [4]

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) [58] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.) [58].

Mając na uwadze powyższe zapisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 opublikowane w dniu 2 listopada 2017 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2017 r., poz. 989) zgodnie, z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 w Polsce określona została na kwotę 44 838 PLN, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Tym samym kwota **134 514 PLN** powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) [52].

6.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku *VynDAQel*[®], 20 mg, kapsułki miękkie.

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Proponowana cena zbytu netto	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, założono finansowanie leku *Vyndaqel*[®] w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu art. 14 ust. 1, pkt 1 Ustawy o refundacji leków [58], zgodnie z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemiologicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego”.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [58] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”.

Vyndaqel[®] (tafamidis) nie spełnia ww. kryteriów kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej ze względu na brak tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W związku z powyższym, jedynym możliwym sposobem refundacji jest finansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [58]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii oraz brak produktów o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania w Wykazie.
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy; brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w Wykazie

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy; brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w Wykazie
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny –oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy; brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w Wykazie
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak leków w Wykazie zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu

7. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [42], na podstawie którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo tafamidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii.

Modelowanie przebiegu choroby oparto na publikacjach, w których przedstawiono dane w sposób najbardziej użyteczny w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz wykorzystano dane o najwyższej wiarygodności i jakości spośród wszystkich aktualnie dostępnych danych w procesie tworzenia raportu HTA.

7.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim tafamidisu stosowanego z leczeniem objawowym z samym leczeniem objawowym, skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania randomizowanego podwójnie zaślepionego *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [24], [28]), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tafamidisu stosowanego z leczeniem objawowym względem samego leczenia objawowego oraz fazę przedłużoną *Fx-006* (publikacja *Coelho 2013* [23]) do badania randomizowanego *Fx-005*, w trakcie której wszyscy chorzy otrzymywali tafamidis, a także badanie jednoramienne *Fx1A-201* (publikacja *Merlini 2013* [39]). Skuteczność oceniano dla następujących punktów końcowych:

- jakości życia w skali TQOL (ang. *Total Quality of Life*; całkowita jakość życia);
- odpowiedzi na leczenie;
- stopnia upośledzenia sprawności kończyn dolnych;
- złożonego wyniku funkcji włókien małych (cienkich) nerwów;
- złożonego wyniku funkcji włókien dużych (grubych) nerwów;
- oceny zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała;
- stabilizacji tetrameru transtyretyny.

Ze względu na charakter i metodykę badania *Fx-005* jego wyniki włączono do modelu. Uwzględniono punkt końcowy w postaci wyników i zmiany wyników

w skali NIS-LL (ang. *Neuropathy Impairment Scale Lower Limbs*; skala służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii w kończynach dolnych).

W wariancie dodatkowym analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem danych z praktyki klinicznej (RWD) określonych na podstawie rejestru THAOS [55]⁵. Rejestr THAOS został 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.

7.1.1. Metodyka badania Fx-005

Fx-005 (publikacja *Coelho 2012* [24], [28]) to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, którego celem była ocena wpływu leczenia tafamidisem na postęp choroby u pacjentów chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii w porównaniu z leczeniem objawowym.

Poniższa tabela prezentuje charakterystyki pacjentów włączonych do badania.

Tabela 3 Dane wejściowe pacjentów włączonych do badania Fx-005 [28, 23, 24]

Parametr	Kategoria	Tafamidis (n = 64)	Leczenie objawowe (n = 61)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	39,8 (12,7)	38,4 (12,9)
	Mediana	35,5	34,0
	Zakres	25 - 74	22 - 71
Wynik w skali NIS-LL	Średnia (SD)	8,4 (11,4)	11,4 (13,5)
	Mediana	4,0	6,0
	Zakres	0 - 54	0 - 57
Jakość życia w skali TQOL	Średnia (SD)	27,3 (24,2)	30,8 (26,7)
	Mediana	19,0	22,0
	Zakres	-1 - 110	0 - 107
Czas od pojawienia się symptomów [miesiące]	Średnia (SD)	47,0 (48,4)	34,7 (32,9)
	Mediana	28,0	21,0
	Zakres	3 - 268	2 - 133

SD – ang. *Standard Deviation*; odchylenie standardowe

⁵ Opis założeń i metodologii rejestru THAOS przedstawiono w publikacji [47], a część wyników w publikacji [55], natomiast dane źródłowe wykorzystane w modelu analitycznym pochodzą od Wnioskodawcy (dane niepublikowane, bezpośrednie dane pacjentów uwzględnionych w rejestrze).

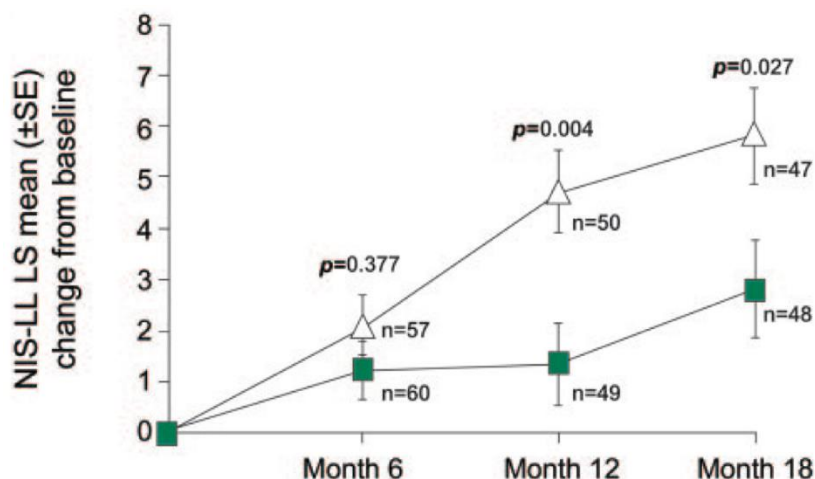
Do populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*) włączono pacjentów, którzy zostali poddani chociaż jednej ocenie w skali NIS-LL i TQOL (oprócz pomiaru wejściowego) lub którzy przegrali leczenie z powodu zgonu lub przeszczepu wątroby. Skuteczność oceniano u tych pacjentów z populacji mITT, którzy zostali poddani ocenie w skali NIS-LL i TQOL po 18 miesiącach, którzy otrzymali co najmniej 80% ustalonej dawki leku i w przypadku których nie odnotowano poważnych naruszeń protokołu, które mogłyby mieć wpływ na ocenę skuteczności.

Pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły: odpowiedź na leczenie w 18. miesiącu w skali NIS-LL i zmiana wyniku w skali TQOL po 18 miesiącach. Chorych odpowiadających na leczenie zdefiniowano jako pacjentów bez progresji choroby (mierzonej jako wzrost w skali NIS-LL w stosunku do punktu początkowego o mniej niż 2 punkty). Zmiany w skali NIS-LL i TQOL oceniano po 6, 12 i 18 miesiącach.

7.1.2. Wyniki badania Fx-005

128 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tafamidis (65 chorych) lub placebo, czyli leczonych jedynie objawowo (63 osoby). 125 pacjentów włączono do populacji mITT (64 w ramieniu tafamidisu, 61 w ramieniu placebo, czyli leczenia objawowego) i 87 pacjentów do oceny skuteczności (45 w ramieniu tafamidisu, 42 w ramieniu placebo/leczenia objawowego; populacja EE; ang. *efficacy evaluable*).

Analizę zmiany wyniku w skali NIS-LL w stosunku do wartości początkowej jako zmiennej ciągłej (która jest lepsza niż dychotomiczna zmienna wskazująca na odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie) przeprowadzono w celu określenia przebiegu występowania efektu leczenia w czasie oraz różnicy w progresji choroby pomiędzy leczonymi grupami. W grupie leczonej tafamidisem stwierdzono powolny postęp choroby u pacjentów z analizowanej populacji w ciągu 18 miesięcy. U pacjentów otrzymujących placebo/leczenie objawowe nastąpiło pogorszenie w skali NIS-LL o ok. 6 punktów w porównaniu do ok. 3 punktów u pacjentów leczonych tafamidisem po okresie 18 miesięcy. Różnice między grupami były istotne statystycznie po 12 i 18 miesiącach. Ogólny efekt leczenia w czasie 18-miesięcznym wskazuje na istotną statystycznie korzyść leczenia tafamidisem (wartość $p = 0,027$).



Rysunek 1 Zmiana wyniku w skali NIS-LL w odniesieniu do wartości początkowych w populacji mITT [24]

Ciągła zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku NIS-LL w czasie, w grupach leczonych tafamidisem i za pomocą leczenia objawowego wykazała, że efekt leczenia występował po 12 miesiącach i utrzymywał się w trakcie okresu badania (18 miesięcy).

7.2. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo tafamidisu względem samego leczenia objawowego oceniono na podstawie badania randomizowanego *Fx-005* [24]. Bezpieczeństwo ocenianej interwencji oceniono również na podstawie fazy przedłużonej badania *Fx-005*, tj. badania *Fx-006* [23] oraz nierandomizowanych badań jednoramiennych, których wyniki przedstawiono w Analizie klinicznej [42].

W badaniu *Fx-005* odnotowano istotnie niższą częstość wystąpienia parestezji, zmęczenia oraz neuralgii (działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem) w grupie tafamidisu niż w grupie placebo. Jedynie zakażenie dróg moczowych występowało istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji niż w grupie kontrolnej. Należy jednak podkreślić, że u prawie połowy pacjentów odnotowano w przeszłości wystąpienie istotnych zdarzeń dotyczących dróg moczowych, co mogło wpłynąć na predyspozycję chorych do wystąpienia zakażeń dróg moczowych w czasie trwania badania. Spośród zdarzeń niepożądanych ogółem, niedokrwistość, parestezje, neuralgia oraz zmęczenie występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie tafamidisu niż w grupie kontrolnej. Z kolei ból nadbrzusza występował istotnie statystycznie częściej w grupie tafamidisu niż w grupie placebo. Po 18-miesięcznym okresie leczenia, istotną statystycznie różnicę między grupami (tafamidis vs placebo) odnotowano w przypadku wystąpienia: zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego. Częstość wystąpienia ww.

zaburzeń była istotnie mniejsza w grupie tafamidisu niż w grupie placebo. W odniesieniu do pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie klinicznej [42].

W analizie, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych uznano za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dodatkowym argumentem uzasadniającym takie podejście jest uwzględnienie w analizie kosztów leczenia objawowego, które wpływa na łagodzenie pojawiających się działań niepożądanych. Oddzielenie kosztów leczenia objawowego od kosztów leczenia działań niepożądanych było trudne (często byłyby to te same koszty), a uwzględnienie obydwu kategorii kosztowych prowadziło do ich zawyżenia.

7.3. Jakość życia

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych nie odnaleziono publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym (por. rozdział 12.3.2).

W przeglądzie systematycznym wykonanym w Analizie klinicznej [42] oceniano jakość życia w skali TQOL. Nie jest to standardowa skala zalecana przy tworzeniu analiz opłacalności, stąd nie włączono wyników z Analizy klinicznej [42] dotyczącej jakości życia do modelu.

Stany uwzględnione w modelu wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 9.1.1. Dla poszczególnych stanów, konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) [52].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L [*European Quality of Life-3 Dimensions* lub *European Quality of Life-5 Dimensions*]) [5]. W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. Z tego względu odrzucono wyniki z Analizy klinicznej w skali TQOL, a włączono dane z rejestru THAOS, zaprezentowane w rozdziale 9.5.6.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

7.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia, wytyczne AOTMiT [5] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis*, CUA);
- Analiza koszty-efektywność (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA);
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA).

W przypadku, gdy porównywane technologie dają różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika umożliwiającego porównanie, wytyczne AOTMiT [5] zalecają zastosowanie analizy koszty-użyteczność. Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego (tafamidis+leczenie objawowe) a komparatorem (leczenie objawowe) oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), w analizie ekonomicznej zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA).

Miara wyników zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR). Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii (tafamidis+leczenie objawowe) i porównanie ich do kosztów i efektów komparatora (leczenie objawowe) pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii obecnie stosowanej.

Odniesienie do art.13 ustawy refundacyjnej

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do

objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania” [58].

W przypadku analizowanego leku, w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych chorych w stadium I objawowej polineuropatii, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [58]. Analiza kliniczna [42] zawiera randomizowane badania kliniczne (Fx-005), dowodzące wyższości leku tafamidis nad leczeniem objawowym (Coelho 2012 [24], [28]).

8. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta), tj.:

- koszty tafamidisu (lek Vyndaqel®) ;
- koszt leczenia objawowego;
- koszty związane z przeszczepem wątroby;
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy, nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. Do kosztów wspólnych zaliczono koszty terapii działań niepożądanych – uznano je za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy poszczególnych działań niepożądanych oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych [42]. W analizie uwzględniono ponadto koszty leczenia objawowego, które stosowane jest również w celu łagodzenia objawów niepożądanych.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 2 marca 2018 roku. Koszty uwzględnionych leków refundowanych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [45].

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Cenę jednostkową tafamidisu uzyskano od Podmiotu odpowiedzialnego.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

8.1. Koszty tafamidisu

Tafamidis nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych [45]. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy *Vyndaqel*[®] będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Cenę hurtową brutto preparatu *Vyndaqel*[®] obliczono na podstawie proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę *Pfizer Limited*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [44] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [58].

Tabela 4 Kalkulacja ceny hurtowej brutto leku *Vyndaqel*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa brutto [PLN/op.]	Źródło danych
<i>Vyndaqel</i> [®] , 20 mg, kapsułki miękkie, 30 sztuk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Podmiot odpowiedzialny

op. – opakowanie

Na podstawie art. 15 ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku *Vyndaqel*[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [58]. Produkt ten nie spełnia poniższych kryteriów kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej (zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy [58]):

- taka sama nazwa międzynarodowa,
- takie same mechanizmy działania i podobne działanie terapeutyczne,
- zgodność wskazań i przeznaczeń,
- taka sama skuteczności

w porównaniu do jakiegokolwiek innego, obecnie refundowanego preparatu.

W związku z powyższym, w analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z powyższym uzasadnieniem.

Limit finansowania produktu *Vyndaqel*[®] refundowanego w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, będzie równy cenie hurtowej brutto produktu i wyniesie [REDACTED] za opakowanie (30 sztuk w dawce 20 mg).

Koszt jednego opakowania dla świadczeniobiorcy będzie równy 0 PLN – zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [58], leki stosowane w ramach programu lekowego są bezpłatne dla świadczeniobiorcy.



Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [20], dawkowaniem na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [42] oraz zapisem projektu programu lekowego [49], produkt *Vyndaqel*[®] w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii, podawany jest w dawce 20 mg raz na dobę. Na podstawie wskazanego dawkowania oraz ceny leku wyznaczono koszt jednostkowy leku na dawkę oraz w cyklu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 5 Koszt leku w analizowanym wskazaniu uwzględniony w analizie

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna		Źródła danych
	Koszt jednorazowy (dobowy)	Koszt w cyklu (6 miesięcy)	
<i>Vyndaqel</i> [®] , brak RSS	██████████	██████████	[20, 42, 49, Podmiot odpowiedzialny]
<i>Vyndaqel</i> [®] , RSS	██████████	██████████	

8.2. Koszt leczenia objawowego

Z uwagi na liczne objawy czuciowe, ruchowe oraz ze strony układu autonomicznego, pojawiające się w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii, stosowana jest także terapia objawowa. Terapia polineuropatii czuciowej i autonomicznej oraz urazów w obrębie serca i nerek ma na celu głównie poprawę jakości życia chorego. 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 funkcjonowania dróg moczowych [42, 43]. W analizie klinicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego wskazano nieco inne leki stosowane w leczeniu objawowym [42], określone na podstawie referencyjnego badania klinicznego. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono leczenie objawowe zgodne z praktyką kliniczną w Polsce (potwierdzone przez ekspertów klinicznych) oraz wskazane w wytycznych *Ando 2013* [6].

Szczegółowe omówienie metod stosowanych w ramach leczenia objawowego chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii znajduje się w tabeli poniżej. Przedstawiono w niej również leczenie

uwzględnione w niniejszej analizie w zależności od perspektywy (ze względu na brak danych pominięto niektóre opcje, możliwe do wyboru w leczeniu danego objawu). W pierwszej kolejności starano się uwzględnić leczenie objęte w Polsce refundacją, a w przypadku braku zawartej w wytycznych technologii refundowanej szukano innych leków refundowanych działających podobnie, a w przypadku braku również takiej technologii uwzględniono leczenie nier refundowane. Należy zaznaczyć, że koszty leczenia objawowego są wykazane zarówno dla perspektywy wspólnej, jak i dla perspektywy płatnika publicznego. Postępowanie w szacowaniu tych kosztów było analogiczne, jednakże uwzględniono fakt różnych poziomów odpłatności świadczeniobiorcy w całkowitej opłacie za leczenie. W leczeniu niektórych objawów nie stosuje się leków refundowanych, stąd w perspektywie płatnika publicznego nie wykazano tych kosztów.

Tabela 6 Leczenie objawowe stosowane w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii; opracowanie własne na podstawie [6] oraz opinii ekspertów klinicznych.

Objaw	Stosowane leczenie	Leczenie uwzględnione w analizie – perspektywa wspólna	Leczenie uwzględnione w analizie – perspektywa płatnika publicznego
Arytmia	Wszczepienie rozrusznika serca, farmakoterapia	Zabieg wszczepienia rozrusznika serca, farmakoterapia (propaferon, amiodaron)	Zabieg wszczepienia rozrusznika serca, farmakoterapia (propaferon, amiodaron)
Niewydolność serca	Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny	Diuretyk – furosemid, inhibitory konwertazy angiotensyny (benazeprilum)	Diuretyk – furosemid, inhibitory konwertazy angiotensyny (benazeprilum)
Niedociśnienie ortostatyczne	Droksydopa, midodryna, metylosiarczan amezyny, fludrokortyzon, elastyczne uciskowe pończochy, pas brzuszny, unoszenie głowy	Midrodyna – Gutron®, fludrokortyzon – Cortineff®, pas brzuszny	Fludrokortyzon – Cortineff®, pas brzuszny
Zaburzenia żołądka i jelit (o nasileniu łagodnym i umiarkowanym)	Leki wiążące wodę w jelicie i wzmagające pracę jelit (polimer kwasu akrylowego i alkoholu winylowego z wapniem), metoklopramid	Metoklopramid (metoclopramidum)	Brak leków refundowanych stosowanych w leczeniu wskazanym w <i>Analizie klinicznej</i> [42] oraz <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [43]
Biegunka o ciężkim nasileniu	Loperamid	Loperamid – Loperamid WZF®	Loperamid – Loperamid WZF®
Ból neuropatyczny	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, duloksetyna	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina
Zespół cieśni nadgarstka	Zabieg chirurgiczny	Świadczenie w leczeniu szpitalnym z grupy „średnie zabiegi na kończynie górnej”	Świadczenie w leczeniu szpitalnym z grupy „średnie zabiegi na kończynie górnej”
Suchość jamy ustnej	Diwodorofosforan potasu, cewimelina	Płukanie jamy ustnej, tabletki zwiększające wydzielanie śliny ¹	Płukanie jamy ustnej, tabletki zwiększające wydzielanie śliny
Hipoglikemia	Obciążenie glukozą	Świadczenie AOS z listy W1 – glukoza ²	Świadczenie AOS z listy W1 – glukoza

Objaw	Stosowane leczenie	Leczenie uwzględnione w analizie – perspektywa wspólna	Leczenie uwzględnione w analizie – perspektywa płatnika publicznego
Niewydolność nerek	Hemodializa	Hemodializa	Hemodializa
Nietrzymanie moczu	Distygmina	Solifenacyna, tolterodyna ³	Solifenacyna, tolterodyna
Niedokrwistość	Epoetyna ⁴ , żelazo	Preparaty z żelazem	Brak leków refundowanych stosowanych w leczeniu wskazanym w <i>Analizie klinicznej</i> [42]
Niedoczynność tarczycy	Lewotyroksyna	Lewotyroksyna	Lewotyroksyna
Amyloidoza oczu	Witrektomia, trabekulektomia	Świadczenia w leczeniu szpitalnym z grupy „zabiegów z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne” oraz „małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym”	Świadczenia w leczeniu szpitalnym z grupy „zabiegów z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne” oraz „małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym”

¹ Z powodu braku leków dostępnych w Polsce wskazanych w Analizie klinicznej [42] wzięto pod uwagę koszt suplementacji środkami do płukania jamy ustnej, co wynika z zaakcentowania istoty regularnej higieny jamy ustnej u chorych z suchocściami;

² Postępowanie w przypadku hipoglikemii sprowadza się przede wszystkim do odpowiednio zbilansowanej diety [40], natomiast wycenienie podlega jedynie świadczenie o charakterze kontrolnym, jakim jest test na obciążenie glukozą;

³ Distygmina nie jest refundowana w Polsce stąd uznano, że chorzy będą przyjmować leki objęte refundacją w zakresie leczenia pęcherza nadreaktywnego tj. tolterodynę i solifenacynę;

⁴ Epoetyna jest refundowana w Polsce tylko w leczeniu niedokrwistości w ramach programu lekowego Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18) oraz w ramach chemioterapii [45]

8.2.1. Arytmia

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 sierpnia 2017 r. [64] wszczepienie rozrusznika serca przeprowadza się w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) E31 „Wszczepienie/wymiana rozrusznika jednojamowego”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP z 2016 r. [54], częściej stosowanym jest pierwszy z wymienionych trybów (koszt świadczenia wskazano w poniższej tabeli). Koszt ponoszony przez płatnika publicznego został określony w oparciu o wskazane zarządzenie (Katalog grup).

Tabela 7 Koszty związane z wszczepieniem rozrusznika serca w ramach grupy JGP E31 [64]

Kod grupy, produktu	Tryb hospitalizacji	Koszt [PLN]
E31, 5.51.01.0005031	Hospitalizacja	7 781
	Hospitalizacja planowa	7 159

W leczeniu arytmii serca stosowana jest również farmakoterapia. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [45], w zaburzeniach rytmu serca refundowane są leki *Polferon*[®] (propafenon) oraz *Opacorden*[®] (amiodaron). Średnia cena detaliczna za miligram substancji, ważona ilością zrefundowanych definiowanych dziennych dawek (ang. *Defined Daily Doses*; DDD) w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi 0,002 PLN, natomiast koszt 1 mg dla płatnika publicznego wynosi 0,001 PLN [7, 35, 45]. W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego obu leków (150-200 mg 3 razy na dobę przez pierwszy tydzień, później codziennie 100 mg na dobę) [18, 19] i założono, że będą one przyjmowane ciągle.

8.2.2. Niewydolność serca

Założono, że w leczeniu niewydolności serca stosowany jest benazepryl (inhibitor konwertazy angiotensyny) oraz furosemid (diuretyk). Ww. substancje są współfinansowane ze środków publicznych odpowiednio w ramach grupy limitowej 44.0 „Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone” oraz 37.0 „Leki moczopędne – pętlowe” [45]. Średnia cena detaliczna za miligram substancji, ważona ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi 0,077 PLN w przypadku benazeprylu oraz 0,003 PLN w przypadku furosemidu. Koszt 1 mg dla płatnika publicznego wynosi odpowiednio 0,011 PLN oraz 0,0003 PLN [7, 35, 45]. W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Lotensin*[®] (2,5 mg na dobę) oraz *Furosemidum Polpharma*[®] (80 mg na dobę) [16], [21] i założono, że substancje będą przyjmowane ciągle.

Eksperti kliniczni wskazali ponadto, że w przypadku zaostrzeń niewydolności serca możliwe są długotrwałe hospitalizacje w warunkach oddziału intensywnej terapii oraz przeszczepienie serca. Populacja uwzględniona w niniejszej analizie, to pacjenci wyłącznie z polineuropatią, w związku z powyższym założono, że stosowane u nich będzie wyłącznie leczenia farmakologiczne.

8.2.3. Niedociśnienie ortostatyczne

W leczeniu niskiego ciśnienia tętniczego stosowane są środki sympatykomimetyczne, a wśród nich midodryna. Substancja ta nie jest w Polsce refundowana stąd jej cenę określono na podstawie indeksu leków portalu Medycyna Praktyczna [33]. Cena detaliczna 1 mg produktu wyniosła 0,41 PLN z perspektywy płatnika (płatnik publiczny nie ponosi kosztu leku). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Gutron*[®] [14] lek przyjmuje się w dawce 1,25 – 2,5 mg na dobę. Założono, że lek ten będzie przyjmowany ciągle.

Terapia lekowa w niedociśnieniu ortostatycznym obejmuje także leczenie fludrokortyzonem. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych produktem refundowanym zawierającym substancję czynną fludrokortyzon jest preparat *Cortineff*[®] [45]. Koszt 1 mg substancji dla płatnika oraz płatnika publicznego wynosi odpowiednio 0,007 PLN oraz 0,006 PLN. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Cortineff*[®] [13], lek przyjmuje się w dawce 0,1-0,3 mg na dobę. Założono, że będzie on przyjmowany ciągle.

W analizie uwzględniono również potrzebę noszenia przez chorego pasa brzuszego. Na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [51], limit finansowania ze środków publicznych pasa brzuszego wynosi 100,00 PLN. Udział własny świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych wynosi 30%, tj. 30 PLN. Na podstawie przeglądu oferty internetowej sklepów medycznych przyjęto, że cena detaliczna pasa brzuszego nie przekroczy 100 PLN i tym samym nie wystąpi dopłata świadczeniobiorcy ponad limit.

8.2.4. Zaburzenia żołądka i jelit

U chorych z zaburzeniami żołądka i jelit stosowana jest terapia metoklopramidem. Substancja ta nie jest w Polsce refundowana stąd jej cenę określono na podstawie indeksu leków portalu Medycyna Praktyczna [33]. Cena detaliczna 1 mg produktu wyniosła 0,03 PLN z perspektywy płatnika (płatnik publiczny nie ponosi kosztu leku). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Metoclopramidum*[®] [17] lek przyjmuje się w dawce 10 mg na dobę, a leczenie trwa maksymalnie 10 dni.

8.2.5. Biegunka o ciężkim nasileniu

W leczeniu biegunki stosowana jest substancja loperamid. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [45],

produktem refundowanym, zawierającym substancję czynną loperamidi hydrochloridum, jest preparat *Loperamid WZF®*. Koszt 1 mg substancji dla płatnika oraz płatnika publicznego wynosi odpowiednio 0,13 PLN oraz 0,06 PLN. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Loperamid WZF®* [15] lek przyjmuje się w dawce 2 mg na dobę maksymalnie przez 10 dni.

8.2.6. Ból neuropatyczny

Substancje stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego, znajdujące się w Wykazie leków refundowanych w kategorii „leki dostępne w aptekach na receptę”, to pregabalina, gabapentyna i amitryptylina. Koszt 1 mg substancji znajdujących się w Wykazie leków refundowanych wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [45]. Średnia cena detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg substancji, ważone ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio: 0,002 PLN oraz 0,002 PLN w przypadku gabapentyny, 0,033 PLN oraz 0,032 PLN w przypadku pregabaliny, 0,008 PLN oraz 0,001 PLN w przypadku amitryptyliny [7, 35, 45]. W publikacji *Mehta 2014* [38] czas leczenia lekami na ból neuropatyczny wyniósł 4 tygodnie i taki okres stosowania przyjęto w analizie.

8.2.7. Zespół cieśni nadgarstka

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ [64], leczenie operacyjne zespołu cieśni nadgarstka finansowane jest w ramach grupy JGP H43 (5.51.01.0008043) „Średnie zabiegi na kończynie górnej”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP [54], częściej stosowanym jest drugi z wymienionych trybów (hospitalizacja planowa) i został on uwzględniony w analizie. Koszt, ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego, został określony w oparciu o wskazane zarządzenie i przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 8 Koszty związane z zabiegiem chirurgicznym zespołu cieśni nadgarstka [64]

Kod grupy, produktu	Tryb hospitalizacji	Koszt [PLN]
H43, 5.51.01.0008043	Hospitalizacja	1 352
	Hospitalizacja planowa	1 244

8.2.8. Suchość jamy ustnej

W leczeniu suchości jamy ustnej, ze względu na brak wskazanych w Analizie klinicznej [42] leków, które byłyby dopuszczone do obrotu w Polsce, uwzględniono koszt suplementacji preparatami do ssania i płukania jamy ustnej, który ponosi jedynie pacjent. Na stronach aptek internetowych (www.aptekagemini.pl) odnaleziono preparat *Xerostom Pastilles* (30 szt.) w dawce jedna tabletki dziennie oraz w cenie 24,99 PLN za opakowanie oraz płyn likwidujący suchość w jamie ustnej *Xerostom Mouthwash®* (250 ml), stosowany 2 razy dziennie po 15 ml, w cenie 25,99 PLN. Powyższy koszt jest w całości ponoszony przez świadczeniobiorcę, płatnik publiczny nie ponosi kosztu ww. preparatów.

8.2.9. Hipoglikemia

Zgodnie z zaleceniami NHS (ang. *National Health Service*; system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii) [40], chorzy na hipoglikemię najczęściej leczą się za pomocą kontroli diety. Jedynym świadczeniem generującym koszty dla płatnika publicznego jest test obciążenia glukozą, finansowany w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ [63], test obciążenia glukozą finansowany jest w ramach grupy W11 jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu. Koszt ww. świadczenia wynosi 33,00 PLN i jest ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego.

8.2.10. Niewydolność nerek

Zgodnie z Zarządzeniem nr 73/2017/DSOZ (Katalog świadczeń do sumowania) [64], koszt intensywnej hemodializy wynosi 324,48 PLN i jest ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego. Uznano, że chorzy przyjmują średnio 3 dializy w ciągu tygodnia.

8.2.11. Nietrzymanie moczu

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w Analizie problemu decyzyjnego [43] w leczeniu objawowym u chorych z nietrzymaniem moczu stosowana jest terapia dystygminą. Substancja ta nie jest w Polsce refundowana stąd uznano, że chorzy będą przyjmować leki objęte refundacją w zakresie leczenia pęcherza nadreaktywnego tj. tolterodynę i solifenacynę. Koszt 1 mg substancji znajdujących się w Wykazie leków refundowanych wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [45]. Średnia cena

detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg ww. substancji, ważony ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio 0,377 PLN oraz 0,168 PLN [7, 35, 45]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Vesicare*[®] i *Uroflow*[®] [11, 12] solifenacynę stosuje się w dawce 5 mg raz na dobę, natomiast tolterodynę w dawce 2 mg raz na dobę. Leki te są przeznaczone do długotrwałego stosowania stąd w analizie przyjęto, że stosowane będą ciągle.

Eksperti kliniczni wskazali ponadto, że w przypadku znacznego nasilenia objawów, pomimo stosowania leczenia farmakologicznego, wykonuje się samocewnikowanie lub zakłada się cewnik na stałe. Populacja uwzględniona w niniejszej analizie, to pacjenci w początkowym stadium TTR-FAP, kwalifikujący się do programu lekowego dla tafamidisu. Tym samym założono, że stosowane u nich będzie wyłącznie leczenia farmakologiczne.

8.2.12. Niedokrwistość

U chorych z niedokrwistością stosowana jest terapia preparatami zawierającymi żelazo. Preparaty te nie są w Polsce refundowane stąd ich cenę określono na podstawie indeksu leków portalu Medycyna Praktyczna [33]. Średnia cena detaliczna 1 mg uwzględnionych preparatów (*Sorbifer Durules*[®], *Actiferol Fe Forte*[®] i *Biofer Folic*[®]) wyniosła 0,027 PLN z perspektywy płatnika (płatnik publiczny nie ponosi kosztu leku). Zgodnie z opisem dawkowania leków odnalezionych na stronach aptek internetowych przyjęto, że preparaty te będą stosowane w dawce 1-2 kapsułki dziennie.

8.2.13. Niedoczynność tarczycy

Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [45] w niedoczynności tarczycy uwzględniono leki finansowane w ramach grupy limitowej 83.0 „Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego”. Koszt 1 mg lewotyroksyny wyznaczono na podstawie ww. Obwieszczenia. Średnia cena detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg ww. substancji, ważony ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio 0,0018 PLN oraz 0,0007 PLN [7, 35, 45]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Euthyrox N*[®] [10], lewotyroksynę przyjmują się w dawce 0,1-0,2 mg na dobę. Do oszacowania miesięcznego kosztu leczenia przyjęto dawkę 0,15 mg.

8.2.14. Amyloidozą oczu

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ [64] zabieg witrektomii finansowany jest w ramach grupy JGP B17 (5.51.01.0002017) „Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym proceduralne”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP [54], częściej stosowanym jest drugi z wymienionych trybów (hospitalizacja planowa) i został on uwzględniony w analizie. Koszt, ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego, został określony w oparciu o wskazane zarządzenie i przedstawiony w poniższej tabeli.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ [64] zabieg trabekulektomii finansowany jest w ramach grupy JGP B44 (5.51.01.0002044) „Małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP [54], częściej stosowanym jest drugi z wymienionych trybów (hospitalizacja planowa) i został on uwzględniony w analizie. Koszt, ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego, został określony w oparciu o wskazane zarządzenie i przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 9 Koszt zabiegów w leczeniu amyloidozą oczu [64]

Kod grupy, produktu	Tryb hospitalizacji	Koszt [PLN]
B17, 5.51.01.0002017	Hospitalizacja	6 814
	Hospitalizacja planowa	6 269
B44, 5.51.01.0002044	Hospitalizacja	649
	Hospitalizacja planowa	597
Łącznie (hospitalizacja planowa)		6 866

8.2.15. Koszty związane z przeszczepem wątroby

W analizie wzięto pod uwagę bezpośrednie różniące koszty medyczne związane z profilaktyką odrzucania przeszczepu wątroby u biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem. Ponadto, w analizie uwzględniono koszty związane z wystąpieniem ostrego odrzucania przeszczepionego narządu. Uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym (dożywotnim) i są ponoszone przez płatnika publicznego oraz przez pacjenta.

Do kosztów różniących, związanych z przeszczepem narządu zakwalifikowano następujące zdarzenia:

- koszt leczenia immunosupresyjnego (takrolimus o standardowym uwalnianiu, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu i cyklosporyna); leki immunosupresyjne zapobiegające odrzutowi przeszczepu podaje się tuż przed zabiegiem i po przeszczepie dożywotnio;
- koszt leczenia ostrego odrzucania przeszczepionego narządu (uwzględniający koszt wykonania biopsji);
- koszt przeszczepienia narządu (w przypadku biorców allogenicznych przeszczepów wątroby).

Koszt leczenia immunosupresyjnego

Takrolimus oraz cyklosporyna są wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową [45]. Koszt 1 mg ww. substancji wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ. Średnia cena detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg ww. substancji, ważony ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio: 4,15 PLN oraz 4,09 PLN w przypadku takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu, 4,06 PLN oraz 3,95 PLN w przypadku takrolimusu o standardowym uwalnianiu i 0,055 PLN oraz 0,053 PLN w przypadku cyklosporyny [7, 35, 45]. Średnie dawki dobowe stosowanych leków wyznaczono na podstawie DDD według WHO (ang. *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia) [7] oraz zaleceń opracowanych przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne [48]. W obliczeniach wprowadzono rozróżnienia dawki w zależności od czasu, który upłynął od przeszczepu. Na podstawie odnalezionego opisu dla cyklosporyny [33] założono, że wyższa dawka początkowa będzie przyjmowana przez okres dwóch tygodni po zabiegu. Po upływie tego czasu nastąpi zmiana na dawkę podtrzymującą, która w przypadku takrolimusu pokrywa się z DDD, a w przypadku cyklosporyny obliczona została na podstawie poniższego opisu.

W przypadku, gdy dobową dawkę leków podana była w przeliczeniu na masę ciała chorych, w analizie uwzględniono średnią masę ciała pacjenta, równą 64,00 kg. Wartość ta została określona na podstawie badania *Coelho 2012* [24]. Jeżeli natomiast dawkowanie chorych przedstawione było w przeliczeniu na powierzchnię ciała chorych, w analizie uwzględniono, że średnia powierzchnia ciała tych chorych wynosi 1,72 m². Wartość tę wyznaczono na podstawie danych z badania *Coelho 2012* [24] dotyczących masy ciała pacjentów i ich wzrostu, które przeliczono na powierzchnię ciała, zgodnie ze wzorem Mosteller'a:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{[Wzrost(cm) \times Waga(kg)]}{3600}},$$

gdzie BSA to powierzchnia ciała [9].

Tabela 10 Dawkowanie takrolimusu i cyklosporyny stosowanych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepie wątroby [7, 33, 48]

Substancja czynna	Średnia dobową dawkę wg WHO (mg)	Początkowa dawka (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)
Takrolimus o standardowym uwalnianiu	5	9,60	5,00
Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu	5,00	9,60	5,00
Cyklosporyna	250,00	640,00	256,00

Na podstawie danych z Komunikatów NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-listopad 2017 r. [35] oraz wartości DDD poszczególnych substancji [7] obliczono, że takrolimus o standardowym uwalnianiu, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu oraz cyklosporyna stosowane są u odpowiednio 32,34%, 25,49% oraz 42,17% pacjentów stosujących ww. substancje. Uwzględniając powyższe wartości oraz koszt 1 mg poszczególnych substancji obliczono średni ważony koszt leczenia immunosupresyjnego.

Tabela 11 Koszt leczenia immunosupresyjnego w cyklu

Czas po przeszczepie	Perspektywa wspólna (PLN)	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)
0-6 miesięcy	3 510,53	3 411,11
6-12 miesięcy i kolejne cykle	3 256,17	3 164,31

Koszt leczenia ostrego odrzucania

W celu wyznaczenia kosztów leczenia ostrego odrzucania (ang. *Acute Rejection*) wątroby kierowano się zaleceniami opracowanymi przez Zespół ds. leczenia immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej [48].

Wystąpienie ostrego odrzucania przeszczepu wątroby ustala się w oparciu o wynik badania histologicznego bioptatu wątroby. Podstawową formą terapii chorych, u których doszło do ostrego odrzucania przeszczepu wątroby, jest

terapia steroidowa metyloprednizolonem. Terapia ta jest skuteczna w około 90% przypadków [48]. Zalecana dawka metyloprednizolonu stosowanego w leczeniu ostrego odrzucania wątroby wynosi od 500 do 1 000 mg (dożylnie) [48]. W analizie przyjęto wartość średnią, równą 750 mg. Terapia oparta na metyloprednizolonie obejmuje trzy dni, po czym powraca się do pierwotnej profilaktyki odrzucania przeszczepionego narządu. Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [45] określono, że średni koszt 1 mg tej substancji w podaniu dożylnym wynosi 0,087 PLN z perspektywy wspólnej oraz 0,061 PLN z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku około 10% chorych terapia steroidowa jest nieskuteczna [48]. Brak skuteczności leczenia metyloprednizolonem może wskazywać na wystąpienie steroidoopornego odrzucania przeszczepionego narządu. Diagnozę tę potwierdza się badaniem histopatologicznym bioptatu wątroby. Steroidooporne odrzucanie jest wskazaniem do terapii przeciwciałami poliklonalnymi ATG lub monoklonalnymi OKT3 [48]. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego przedstawiono szczegółowo proces leczenia ostrego odrzucania wątroby za pomocą ATG, w związku z czym, w analizie ekonomicznej założono, że w przypadku steroidoopornego odrzucania przeszczepu wątroby u chorych stosuje się ATG. Dawka ATG wynosi 2,5 mg/kg masy ciała lub 5 mg/kg masy ciała. Średnią masę ciała chorych określono w oparciu o badanie *Coelho 2012* [24]. Lek ATG (Thymoglobulin) stosowany jest wyłącznie w leczeniu szpitalnym i nabywany przez szpitale na drodze przetargu. W wyniku przeszukania internetowego, określono koszt 1 mg tymoglobuliny, który wyniósł 33,90 PLN [29]. Koszt ten jest w całości ponoszony przez płatnika publicznego i został określony z uwzględnieniem podatku VAT oraz marży hurtowej.

Dodatkowo w czasie terapii powinna być stosowana profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii. W profilaktyce tej stosowany jest lek walgancyklowir. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego *Valcyte*[®] ustalono, że dawka dobowo walgancyklowiru w analizowanym wskazaniu wynosi 900 mg [22]. Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [45] oraz liczby zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r. [7, 35], określono koszt 1 mg tej substancji, który wyniósł 0,042 PLN z perspektywy wspólnej oraz 0,037 PLN z perspektywy płatnika publicznego.

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania i koszty wskazanych technologii medycznych, stosowanych w leczeniu ostrego odrzucania wątroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w cyklu

Lek/procedura	Odsetek pacjentów	Dawkowanie	Koszt jednostkowy (PLN)		Koszt całkowity (PLN)	
			Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego
Metylprednizolon	100%	750 mg/dobę, 3 dni	0,087	0,061	195,99	138,37
Profilaktyka anty-CMV (valgancyklowir)	10%	900 mg/dobę, 10 dni	0,042	0,037	37,64	33,24
ATG	10%	2,5-5 mg/kg m.c./dobę, 10 dni	33,90	33,90	8 135,60	8 135,60
Łącznie					8 369,23	8 307,21

Określono, że koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w warunkach ambulatoryjnych jest równy 8 369,23 PLN z perspektywy wspólnej oraz 8 307,21 PLN z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo określono koszty leczenia AR wątroby w warunkach szpitalnych. Pod uwagę wzięto świadczenia z Katalogu produktów odrębnych [64], które prezentuje poniższa tabela. Odsetki chorych, u których występuje steroidooporne AR wątroby określono na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego [48].

Tabela 13 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w warunkach szpitalnych [48, 64]

Świadczenie	Koszt (PLN)	Odsetek chorych
5.52.01.0001460, Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	20 010	90%
5.52.01.0001461, Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	23 903	10%

Średni koszt leczenia ostrego odrzucenia przeszczepu wątroby w warunkach szpitalnych 20 399,3 PLN z perspektywy płatnika publicznej oraz z perspektywy wspólnej.

Odsetki chorych, u których wystąpiło AR wątroby, leczonych w ramach leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego, określono w oparciu o badanie *Abouljoud 1997* [1], w którym analizowano koszty leczenia ostrego odrzucenia wątroby. Określono średni koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby równy

17 512,08 PLN z perspektywy wspólnej oraz 17 497,20 PLN z perspektywy płatnika publicznego (por. tabela poniżej).

Tabela 14 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby – podsumowanie

Kategoria	Odsetek chorych	Koszt (PLN)	
		Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego
Leczenie ostrych odrzuceń w lecznictwie szpitalnym	76%	20 399,30	20 399,30
Leczenie ostrych odrzuceń w lecznictwie ambulatoryjnym	24%	8 369,23	8 307,21
Leczenie ostrych odrzuceń ogółem		17 512,08	17 497,20

Koszt biopsji

Do potwierdzenia wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepionego narządu niezbędne jest wykonanie biopsji. Zabieg ten wykonywany jest zarówno po transplantacji serca, wątroby jak i nerki [57]. Wykonanie protokolarnych biopsji pozwala na wczesne wykrycie zmian i zapobieganie ostremu odrzucaniu przeszczepionego narządu [48]. W analizie przyjęto, że koszt biopsji jest dodatkowym kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, związanym z leczeniem ostrego odrzucania przeszczepionego narządu.

Koszt wykonania biopsji określono na podstawie Katalogu grup z Zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [64]. Zabieg biopsji zaliczono do grupy G14, Małe zabiegi wątroby, której koszt wynosi 541,00 PLN.

Koszt przeszczepienia narządu

Koszty przeszczepienia narządu można podzielić na 2 kategorie:

- diagnostyka i leczenie chorych zakwalifikowanych do ponownego przeszczepienia wątroby (a także diagnostyka żywych dawców);
- świadczenia bezpośrednio związane z przeszczepieniem wątroby.

W ramach diagnostyki i leczenia chorych zakwalifikowanych do ponownego przeszczepienia wątroby rozliczane są następujące świadczenia z Katalogu produktów odrębnych [64]:

- przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie

pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu), 5.52.01.0001006, koszt: 3 245 PLN;

- diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepienia wątroby, 5.52.01.0001155, koszt: 3 894 PLN;
- wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby, 5.52.01.0001156, koszt: 2 650 PLN.

W przypadku wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy, aby otrzymać średni koszt przypadający na jednego pacjenta, przemnożono koszt świadczenia przez częstość wykonywania przeszczepień od dawców żywych. Na podstawie statystyki JGP [54] ustalono, że w 2016 r. nie wykonano ani jednego przeszczepu od dawcy żywego. W związku z powyższym koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy żywego wyniósł 0 PLN.

Wycenę zabiegu przeszczepienia wątroby, znajdującego się w grupie świadczeń bezpośrednio związanych z przeszczepieniem wątroby, określono na podstawie Katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [62]. Koszt świadczenia Przeszczepienie wątroby wariant 3 - przeszczepienie wątroby \geq 18 lat ze zwłok, 5.54.01.0000003 wyniósł 204 476 PLN. Koszt świadczenia Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepienia wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca, 5.52.01.0001398” określono na podstawie Katalogu świadczeń odrębnych [64] i wyniósł 4 705 PLN.

Łączny koszt przeszczepienia wątroby w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi 216 320 PLN (por. tabela poniżej) i jest w taki sam z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Tabela 15 Koszt przeszczepienia wątroby z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej – podsumowanie

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt (PLN)
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	5.52.01.0001006	3 245,00
Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	5.52.01.0001155	3 894,00
Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	5.52.01.0001156	-
Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca	5.52.01.0001398	4 705,00
Przeszczepienie wątroby	5.54.01.0000003	204 476,00
Łączny koszt przeszczepienia wątroby		216 320,00

8.3. Koszt diagnostyki i monitorowania

Przyjęto, że koszty diagnostyki i monitorowania są takie same w obu rozważanych perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej).

W celu określenia badań diagnostycznych oceniających stan zdrowia chorych posłużono się projektem Programu lekowego [49] dostarczonym przez Zamawiającego (w celu określenia kosztu diagnostyki dla terapii tafamidisem).

Zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego przy kwalifikacji należy wykonać następujące badania diagnostyczne [49]:



- potwierdzona mutacja w genie TTR;
- ocena kliniczna w skali NIS-LL (ang. *Neuropathy Impairment Scale – Lower Limbs*), CADT (ang. *Compound Autonomic Dysfunction Test*) oraz w skali Karnofsky’ego;
- ocena elektrofizjologiczna (elektroencefalografia (EEG), elektromiografia (EMG), wywołane potencjały skórne (WPS));
- elektrokardiogram (EKG);
- badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy);
- zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body mass index*; mBMI);
- badanie okulistyczne.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione świadczenia i ich koszt określony na podstawie Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [61]. Na podstawie sumy tych kosztów określono, że całkowity koszt diagnostyki dla chorych leczonych tafamidisem wynosi 615,00 PLN.

Odrębnie wyceniono koszt testu na obecność mutacji TTR. Koszt ten określono na podstawie cennika Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK dla testów (badania finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kontraktu):

■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]

Tabela 16 Koszt diagnostyki – perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika

Nazwa badania	Lista	Świadczenie	Koszt (PLN)
Ocena kliniczna NIS-LL i skali Karnofsky	-	W12	65,00
Ocena w skali CADT			
Ocena elektrofizjologiczna (ENG, EMG, wywołane potencjały skórne WPS)	W2, W13	W19	299,00
EKG	W3	W13	121,00
Badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy)	W1	W12	65,00
mBMI	-	-	0,00
Badanie okulistyczne	-	W12	65,00
Potwierdzenie mutacji w genie TTR	-	-	
Łączny koszt diagnostyki			

Zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego, w ramach monitorowania stanu zdrowia chorych w trakcie leczenia należy wykonywać następujące badania [49]:

a) raz na 180 dni:

- ocena kliniczna w skali NIS-LL, CADT oraz Karnofsky’ego;
- EKG;
- mBMI;
- badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy);

b) raz na 365 dni:

- badanie okulistyczne;

Koszt powyższych badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 17 Koszt monitorowania raz na 180 dni – perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika

Nazwa świadczenia	Lista	Świadczenie	Koszt (PLN)
Ocena kliniczna NIS-LL, CADT i skali Karnofsky	-	W12	65,00
EKG	W3	W13	121,00

Nazwa świadczenia	Lista	Świadczenie	Koszt (PLN)
mBMI	-	-	0,00
Badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy)	W1	W12	65,00
Łączny koszt monitorowania raz na 180 dni			251,00

Tabela 18 Koszt monitorowania raz na 365 dni – perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika

Nazwa świadczenia	Lista	Świadczenie	Koszt (PLN)
Badanie okulistyczne	-	W12	65,00
Łączny koszt monitorowania raz na 365 dni			65,00

Zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego [49] przyjęto, że diagnostyka wykonywana jest jednorazowo, zaś monitorowanie zarówno w trakcie terapii, jak i po jej zakończeniu odbywa się co 6 miesięcy (badanie okulistyczne odbywa się co 12 miesięcy). Koszt monitorowania wykonywanego co 6 miesięcy wynosi 251,00 PLN, zaś koszt dodatkowego monitorowania co 12 miesięcy wynosi 65,00 PLN

9. Modelowanie

9.1. Opis modelu

W niniejszej analizie wykorzystano model globalny otrzymany od Podmiotu odpowiedzialnego, dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Model stworzono w programie *Microsoft Excel 2007*, a zaktualizowano w programie *Microsoft Excel 2010*. Pierwszej aktualizacji modelu dokonała firma MAHTA Sp. z o.o. w sierpniu 2014. NUEVO HTA s.c. zaktualizowała model w okresie listopad 2017 r. – marzec 2018 r. poprzez: wprowadzenie aktualnych danych kosztowych i klinicznych (w oparciu o zaktualizowaną Analizę kliniczną [42]), aktualizację wyników przeglądów, korektę błędnie działających makr, sprawdzenie i korektę formuł, aktualizację wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów, zmianę sposobu rozliczania niektórych świadczeń.

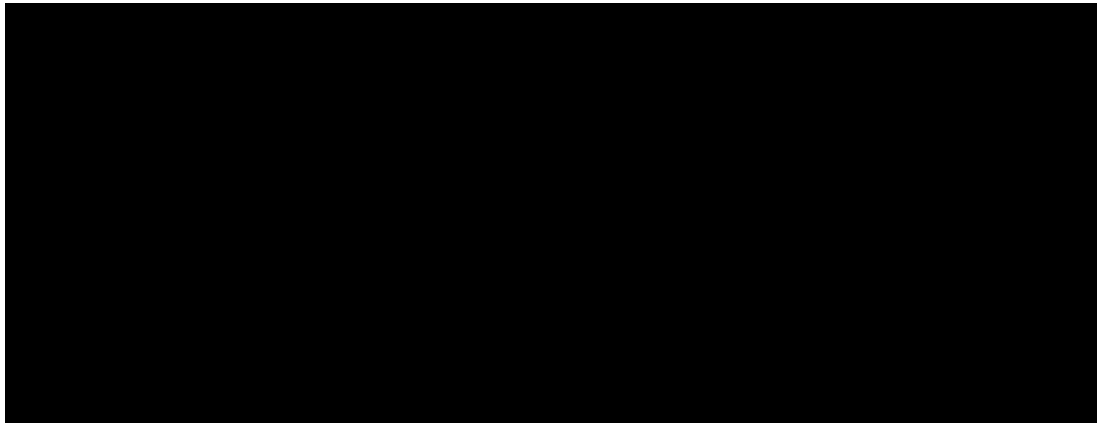
W celu wykonania porównania opłacalności stosowania tafamidisu z leczeniem objawowym w rozpatrywanym wskazaniu, skonstruowano model symulacyjny o strukturze modelu Markowa, z określoną skończoną liczbą wzajemnie wykluczających się stanów zdrowotnych, między którymi pacjenci poruszają się zgodnie z zestawem określonych prawdopodobieństw.

Główne stany zdrowotne w modelu odnoszą się do oceny nasilenia TTR-FAP i opierają się na kryteriach podziału na trzy stadia (stopnie), opisanych w publikacji *Coutinho 1980* [27]. Pacjenci są włączani do modelu w stadium I. W 6-miesięcznym cyklu mogą pozostać w aktualnym stadium TTR-FAP, przejść do następnego etapu choroby, zostać poddani przeszczepowi wątroby lub umrzeć. Dla każdego stanu chorobowego TTR-FAP model zawiera analogiczny stan po przeszczepie wątroby. Po transplantacji pacjenci znajdują się w post-transplantacyjnym stanie chorobowym TTR-FAP, a postęp choroby (kolejne stany w modelu) następuje według prawdopodobieństw przejścia. Koszty i wartości użyteczności są przypisane do każdego stanu zdrowia, oprócz zgonu (koszty oraz użyteczność przyjmują wartość 0). Należy podkreślić, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Vyndaqel*[®] [20], nie należy stosować tego produktu w grupie pacjentów po przeszczepie wątroby z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku w tej grupie chorych.

W kolejnych stanach TTR-FAP płatnik ponosi koszty związane z leczeniem objawowym, niezależnie od stosowania bądź niestosowania terapii tafamidisem. Dodatkowo, w przypadku terapii tafamidisem, generowane są koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia oraz koszt samego leku. W przypadku przeszczepu wątroby występują koszty związane

z przeszczepem (zabiegiem) oraz z profilaktyką i leczeniem odrzucenia przeszczepu wątroby.

Progresja choroby (przejsie do kolejnych stadiów) oparta jest na wyniku w skali NIS-LL. Pacjenci wchodzą do modelu z wynikiem losowo wybranym z rozkładu gamma wartości początkowej dla pacjentów w stadium I TTR-FAP, podanej w referencyjnym badaniu *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [24], [28]). W każdym cyklu ich wynik w skali NIS-LL zwiększa się. Pacjenci przechodzą do kolejnych stadiów choroby w sytuacji, gdy ich wynik w skali NIS-LL przekroczy próg charakterystyczny dla tych stadiów (rozdział 9.5.4).



Model wykorzystuje stochastyczną metodę symulacji Monte Carlo. W metodzie tej, pacjenci są losowo wybierani z wcześniej zdefiniowanej hipotetycznej kohorty i przechodzą po kolei przez stany w modelu.

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [52] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

9.1.1. Charakterystyka stadiów TTR-FAP w modelu

Sposób podziału choroby na stadia TTR-FAP oparto na podejściu proponowanym przez autorów publikacji *Coutinho 1980* [27], które zostało wskazane przez ekspertów medycznych. Model uwzględnia trzy stadia TTR-FAP zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 19 Podział na stadia TTR-FAP w badaniu *Coutinho 1980* [27]

Symptomy	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Sensoryczny	Łagodny/umiarkowany	Umiarkowany/ciężki	Ciężki
Motoryczny	Łagodny	Łagodny/umiarkowany	Ciężki
Zajęte kończyny	Dolne	Dolne/górne	Dolne/górne
Autonomiczny	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki
Trudność wykonywania codziennych czynności	Brak/minimalna	Znaczna	Całkowita
Zdolność chodzenia	Wsparcie niewymagane	Wsparcie wymagane	Wózek inwalidzki
Czas trwania	4-5 lat	3-4 lata	2-3 lata

9.2. Metody symulacji

Model wykorzystuje symulację przebiegu procesu chorobowego pacjenta. Początkowo pacjent jest losowo wybierany z predefiniowanej hipotetycznej kohorty, następnie przechodzi przez kolejne stany zdrowia zgodnie z określonym w modelu prawdopodobieństwem. Proces ten powtarza się dla określonej liczby hipotetycznych pacjentów (w niniejszej analizie liczbę pacjentów, czyli symulacji, ustalono na 10 000).

Model symulacyjny przebiegu choroby pojedynczego pacjenta został wybrany w celu uchwycenia złożoności przebiegu TTR-FAP i heterogeniczności początkowej ciężkości i progresji choroby. Pozwala on na to, by przejścia między stanami były zależne od wcześniejszych zdarzeń, czego nie można łatwo osiągnąć za pomocą symulacji kohortowej w modelu Markowa. Symulacja na poziomie pojedynczego pacjenta dostarcza również informacji o zmienności wyników analizy.

Progresję choroby w przypadku pojedynczego pacjenta w modelu przewiduje się przy wykorzystaniu liczb losowych, które określają, czy i kiedy pacjent doświadcza określonego zdarzenia (np. przeszczepu, zgonu). Model posiada również zdolność do wychwytywania zmienności w obrębie parametrów wejściowych poprzez losowy wybór wartości dla parametru w oparciu o rozkład wcześniej zdefiniowanego prawdopodobieństwa (poprzez specyfikację błędu standardowego oraz typu rozkładu parametru).

Należy zaznaczyć, iż w celu ułatwienia walidacji modelu, jak również poprawy wiarygodności analizy wrażliwości, zastosowano funkcję *Rnd* w języku programowania *Visual Basic*, w oparciu o który zbudowany jest model. Funkcja ta ma tę właściwość, że dla zdefiniowanej wartości argumentu tej funkcji

mniejszej od zera zwracana jest taka sama sekwencja liczb losowych, przez co model generuje ten sam wynik dla wybranej kohorty pacjentów. Przy zmianie argumentu na dodatni, generowanie liczb losowych w modelu wprowadza zmienność do wyników modelu (model przy każdym przeliczaniu generuje nieznacząco inny wynik). Domyślnie jest jednak stosowany wariant z ujemnym argumentem.

Wyniki modelu dla każdej terapii nie są wartościami bezwzględными, jak w przypadku modelu kohortowego. Stanowią one średnią ze wszystkich poszczególnych pacjentów z wariancją, która jest wyznaczona przez odchylenie standardowe błędu standardowego lub 95% przedział ufności wyników. Ta rozbieżność jest miarą niepewności symulacji z poziomu pacjenta. Stopień niepewności zależy od liczby zmiennych wejściowych, błędów standardowych dla parametrów wejściowych modelu oraz liczby chorych (symulacji).

9.2.1. Rozkład zmiennych

Model wykorzystuje przede wszystkim rozkład beta i gamma do pobierania próbek danych pacjenta. Rozkład beta generuje wartości z zakresu 0 i 1, co czyni go odpowiednim rozkładem do modelowania prawdopodobieństwa. Parametry α i β w rozkładzie beta są estymowane ze średnich (μ) i wariancji (σ^2) za pomocą poniższych wzorów:

$$\alpha = \mu \left(\frac{\mu(1-\mu)}{\sigma^2} - 1 \right),$$

$$\beta = \frac{(1-\mu)\alpha}{\mu}.$$

Rozkład gamma jest ograniczony między 0 a nieskończonością i jest wykorzystywany do wyznaczenia tych danych wejściowych modelu, które nie mogą być ujemne, np. koszty. Parametry α i β w rozkładzie gamma są estymowane ze średnich (μ) i wariancji (σ^2) za pomocą poniższych wzorów:

$$\alpha = \frac{\mu^2}{\sigma^2},$$

$$\beta = \frac{\sigma^2}{\mu}.$$

9.3. Długość cyklu

Długość cyklu została wybrana tak, aby odzwierciedlać częstość zdarzeń lub progresji choroby. Cykl powinien być na tyle krótki, aby uchwycić różnice w występowaniu zdarzeń, ale nie powodować zbędnej złożoności modelu. W modelu, głównym zdarzeniem jest progresja, rozumiana jako pogorszenie

wyniku w skali NIS-LL. Aktualne wytyczne leczenia TTR-FAP rekomendują badania kliniczne co 6 miesięcy w celu oceny progresji choroby (Adams 2016 [2]). Program lekowy również przewiduje pierwszą ocenę po wdrożeniu leczenia tafamidem po 6 miesiącach. W związku z powyższym, w modelu przyjęto długość cyklu równą 6 miesięcy. Jest to okres na tyle krótki, aby odpowiednio uchwycić różnice w czasie do progresji pomiędzy terapiami, ale odzwierciedla długoterminowy charakter choroby (dla chorób długoterminowych, przewlekłych zasadne jest uwzględnianie dłuższego cyklu w modelu).

Model nie obejmuje korekty połowy cyklu. Pacjenci muszą ukończyć pełny cykl (6 miesięcy) zanim przejdą do stanu „przeszczep” lub „zgon”. Oznacza to również, że pacjenci są leczeni tafamidem przez co najmniej 6 miesięcy.

9.4. Populacja chorych

Do modelu włączani są nowo zdiagnozowani chorzy z objawowym TTR-FAP. Model wykorzystuje dane wejściowe głównie z badania klinicznego *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [24], [28]), a podstawowe charakterystyki populacji pacjentów w modelu są opisane przez charakterystyki wejściowe chorych, biorących udział w badaniu.

Tabela 20 Charakterystyki pacjentów włączonych do badania *Fx-005* [42], [28].

Dane demograficzne	Grupa badana (tafamidis+leczenie objawowe)	Grupa kontrolna (placebo+leczenie objawowe)
Liczba pacjentów, N	64	61
Mężczyźni, n (%)	32 (50,0)	26 (42,6)
Kobiety, n (%)*	32 (50)	35 (57,4)
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD)	39,8 (12,7)	38,4 (12,9)
Masa ciała [kg]	64,1	63,9
Wzrost [cm]	166,8	166,6
Rasa kaukaska, n (%)	56 (88)	54 (89)
Rasa latynoska, n (%)	6 (9)	6 (10)
Rasa inna, n (%)	2 (3)	1 (2)
Wskaźnik mBMI w kg/m ² x g/l, średnia (SD)	1004,6 (165,20)	1011,5 (212,92)
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)	47,0 (48,40)	34,7 (32,88)

Dane demograficzne	Grupa badana (tafamidis+lечение objawowe)	Grupa kontrolna (placebo+lечение objawowe)
Wynik w skali NIS-LL, średnia (SD)	8,4 (11,40)	11,4 (13,54)
Jakość życia (wg Norfolk) w skali TQOL (SD)	27,3 (24,17)	30,8 (26,7)
Złożony wynik funkcji włókien dużych nerwów, średnia (SD)	7,8 (9,1)	8,7 (8,5)
Złożony wynik funkcji włókien małych nerwów, średnia (SD)	5,5 (4,5)	5,6 (4,1)
Obecność na liście oczekujących na przeszczep wątroby, n (%)	88 (69)	

9.4.1. Prawdopodobieństwo przeszczepu

Prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu wątroby ustalono na drodze konsultacji z ekspertami medycznymi i wynosi ono [redacted]. Zgodnie z opinią ekspertów, nie wykonuje się przeszczepów u pacjentów w stadium II i III TTR-FAP, z uwagi na zbyt zaawansowane stadium (zbyt duże ryzyko powikłań oraz ograniczona skuteczność przeszczepienia). W związku z powyższym, prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu wątroby wśród pacjentów w stadium II i III przyjęto na poziomie równym 0%. Prawdopodobieństwo przeszczepu nie różni się w zależności od zastosowanego leczenia – tafamidis z leczeniem objawowym oraz samo leczenie objawowe. Prawdopodobieństwo ponownego przeszczepu określono na podstawie badania Yamamoto 2007 [60]. W badaniu tym, 5 pacjentów z 86 (5,8%) poddanych zostało ponownej transplantacji.

Odsetek chorych kwalifikujących się do przeszczepu ustalono również na podstawie opinii ekspertów i wynosi on [redacted]. Zgodnie z opinią ekspertów, nie u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji możliwy jest przeszczep z uwagi na przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby, m.in. kardiomiopatia, czy wiek.



Okółooperacyjne prawdopodobieństwo zgonu w modelu przyjęto na poziomie równym 3%, co odpowiada danym o śmiertelności w ciągu 30 dni po przeszczepie z publikacji Herlenius 2004 [32].

9.5. Dane wejściowe i założenia w modelu

9.5.1. Początkowy wynik w skali NIS-LL

Rozkład początkowego wyniku w skali NIS-LL, z którego losowo wybierana jest wartość dla każdego pacjenta wprowadzana do modelu, pochodzi z badania Fx-005 (publikacja Coelho 2012 [24]; analiza podstawowa) lub rejestru THAOS [55] (wariant analizy wrażliwości uwzględniający dane z praktyki klinicznej, ang. *Real World Evidence, RWE*), w zależności od wybranego źródła danych dla analizy regresji wykorzystanej do oszacowania progresji. Pacjentowi wchodzącemu do modelu przypisywana jest losowo bazowa wartość NIS-LL z rozkładu gamma wokół wybranej średniej (por. tabela poniżej).

Tabela 21 Początkowa wartość NIS-LL

Źródło danych*	Wartość średnia	Błąd standardowy
Fx-005 (tafamidis)	8,40	1,43
Rejestr THAOS		

* przyjęto taką samą wartość dla grupy leczonej tafamidem i kontrolnej

9.5.2. Progresja choroby przed przeszczepem na podstawie zmiany wyniku w skali NIS-LL

Progresję choroby określono w zależności od bazowej wartości NIS-LL. W porównaniu *post hoc* populacji z mutacją genu Val30Met oraz inną niż Val30Met z badań klinicznych Fx-005 oraz Fx1A-201, grupa leczona tafamidem była porównana z grupą placebo z badania Fx-005 w celu otrzymania średniej zmiany wartości NIS-LL w miesiącu 12. w zależności od wartości bazowej. Badanie to pokazało, że odsetek progresji bardziej zależy od bazowej wartości NIS-LL, niż od genotypu TTR-FAP. Pacjenci z niższą początkową wartością NIS-LL będą doświadczali mniejszej rocznej zmiany NIS-LL w porównaniu ze zmianą obserwowaną w przypadku pacjentów z wyższą wartością początkową NIS-LL (Li 2016 [36], Gundapaneni 2016 [31]; szczegółowe informacje przedstawiono w dyskusji Analizy klinicznej [42]).

W modelu wykorzystano równanie regresji liniowej, na podstawie którego obliczana jest progresja (zmiana NIS-LL) na podstawie wartości NIS-LL w poprzednim cyklu (założono zmienny odsetek progresji w czasie). Równania regresji otrzymano na podstawie danych z badania klinicznego (porównanie *post hoc* danych z badań Fx-005; analiza podstawowa) lub danych z rejestru

THAOS (wariant analizy wrażliwości uwzględniający dane z praktyki klinicznej, ang. *Real World Evidence, RWE*). Dane dla wartości NIS-LL >50 zostały ekstrapolowane przy założeniu liniowego trendu.

W momencie zaprzestania leczenia tafamidisem, wartość zmiany NIS-LL będzie taka jak w przypadku placebo.

Tabela 22 Równania regresji liniowej dla odsetka 6-miesięcznej zmiany NIS-LL dla tafamidisu i placebo

Ramię	Tafamidis (+ leczenie objawowe)	Placebo (samo leczenie objawowe)
Analiza <i>post hoc</i> Fx-005	[REDACTED]	[REDACTED]
Rejestr THAOS	[REDACTED]	[REDACTED]

9.5.3. Progresja choroby po przeszczepie na podstawie zmiany wyniku w skali NIS-LL

Progresja po przeszczepie jest zmienna. U niektórych pacjentów choroba stabilizuje się po przeszczepie, a u niektórych nadal występuje progresja, ale w wolniejszym stopniu. W modelu założono, że stopień progresji po przeszczepie nie jest zależny od sposobu leczenia oraz stadium TTR-FAP.

Stopień progresji NIS-LL po przeszczepie dla całej kohorty z analizy THAOS został przekształcony na wartość dla 6-miesięcznego cyklu i wykorzystany jak wartość stała, bez względu na stadium TTR-FAP i sposób leczenia. Przyjęto wartość równą [REDACTED]

Powyższą wartość oszacowano z zastosowaniem modelu regresji liniowej efektów mieszanych NIS-LL dla wszystkich pacjentów po przeszczepie wątroby, z wyjątkiem pacjentów z mutacją Thr60Ala.

9.5.4. NIS-LL a stadia TTR-FAP z badania Coutinho [27]

W analizowanych dokumentach dla badania Fx-005 nie określono stadium polineuropatii uczestniczących w badaniu pacjentów. Wskazuje się, że są to pacjenci niewymagający pomocy w poruszaniu się, co odpowiada populacji rejestracyjnej. W modelu konieczne było jednak wskazanie zależności pomiędzy wynikiem w skali NIS-LL, modelowanym na podstawie badania klinicznego, a trzema stadiami TTR-FAP wg Coutinho 1980 [27] (podział TTR-FAP na trzy stadia w publikacji Coutinho 1980 [27] pozwala na klasyfikowanie stopnia nasilenia polineuropatii w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej). NIS-LL jest dodatkowo skorelowana ze stadiami i czasem trwania

choroby, tzn. że pacjenci w wyższych stadiach mają średnio wyższe wyniki w skali NIS-LL i dłuższy czas trwania choroby.

Związek między wynikiem w skali NIS-LL i stadium TTR-FAP został zbadany przy użyciu danych z badania *Fx1A-OS-001* [25] i rejestru *THAOS*. Badanie przekrojowe *Fx1A-OS-001* [25] 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, 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.

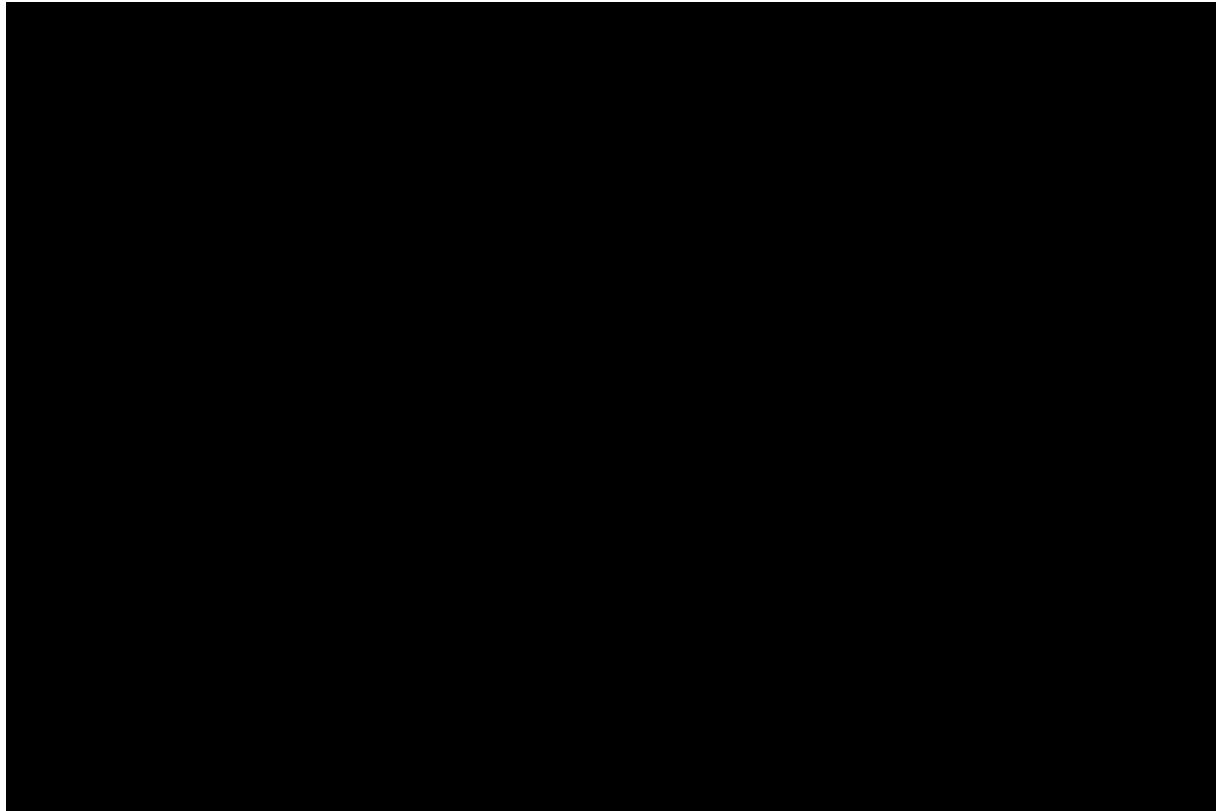
Badanie *Fx1A-OS-001* [25] dostarcza danych dotyczących wyniku w skali NIS-LL w postaci stopnia zaawansowania choroby (stadium TTR-FAP). Ze względu na małą wielkość próby, w analizie uwzględniono dane z rejestru *THAOS*. Stadium TTR-FAP i wynik w skali NIS-LL nie były mierzone bezpośrednio w rejestrze *THAOS*, ale mogą być odwzorowane na podstawie innych mierników postępu choroby mierzonych w rejestrze. W rejestrze *THAOS* zostały zebrane dane dotyczące stopnia zaawansowania choroby w skali *mPND* (ang. *Modified Polyneuropathy Disability Score*; skala oceny stopnia niepełnosprawności w polineuropatii), co przełożono na stadium TTR-FAP. Wynik NIS-LL został odwzorowany do skali siły mięśni *MRC-MS* (ang. *Medical Research Council Scale For Muscle Strength*), również prezentowanej w rejestrze *THAOS* (etapy mapowania zostały szczegółowo opisane w rozdziale 16.2.).

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

Tabela 23 Podsumowanie mapowania wyniku w skali NIS-LL na stadium TTR-FAP

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

SD – ang. *standard deviation*; odchylenie standardowe



W celu umożliwienia pacjentowi przechodzenia pomiędzy stadiami w oparciu o zmiany w wynikach NIS-LL, każde stadium TTR-FAP 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 [REDAKTED] 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 [REDAKTED] 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 TTR-FAP.

9.5.5. Przeżycie

Model wymaga dwóch oszacowań przeżycia: dla pacjentów, którzy przeszli przeszczep wątroby oraz dla pacjentów, którzy nie przeszli przeszczepu wątroby. To rozróżnienie jest konieczne, ponieważ obejmuje pacjentów, którzy

otrzymali przeszczep, a także pacjentów, którzy nie otrzymują przeszczepu wątroby, albo z powodu osobistego wyboru lub dlatego, że nie kwalifikują się do przeszczepu.

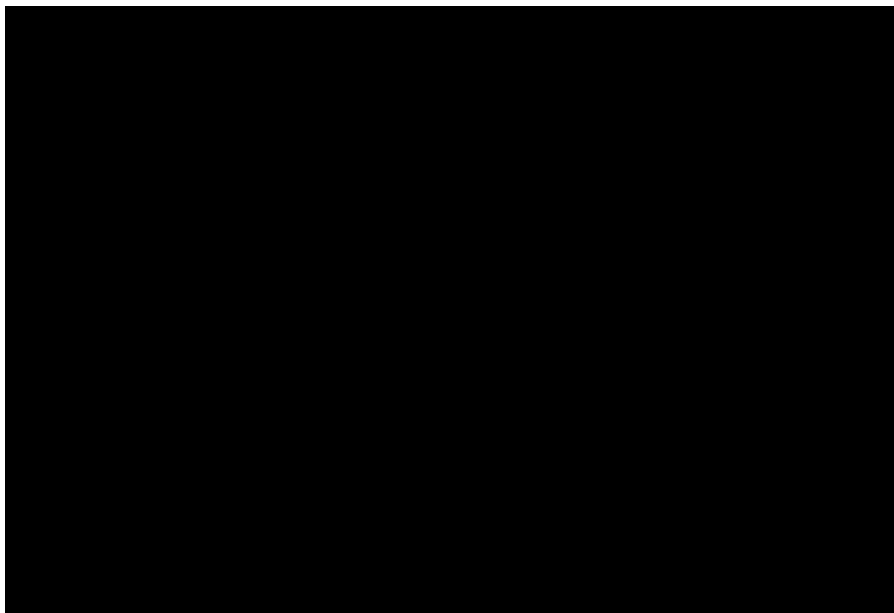
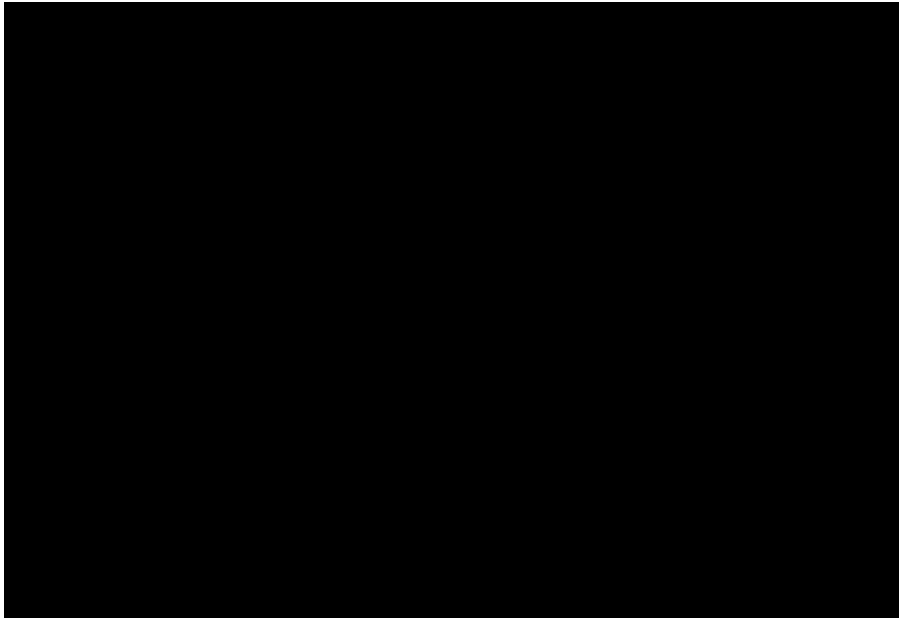
Przeżycie pacjentów bez przeszczepu wątroby

Dane dotyczące przeżycia pacjentów nie otrzymujących przeszczepu są bardzo ograniczone. Przeżycia dla pacjentów, którzy nie otrzymali przeszczepu wątroby w modelu oparto na danych szwedzkich pacjentów raportowanych w badaniu *Okamoto 2009* [46]. Uwzględniono również alternatywne źródło danych z badania *Yamashita 2012* [61] (populacja japońska; wariant analizy wrażliwości). Dane z badania *Okamoto 2009* zostały po raz pierwszy opisane w publikacji *Suhr 1994* [56] i obejmują populację chorych na TTR-FAP przed rozpowszechnieniem przeszczepu wątroby w praktyce klinicznej leczenia TTR-FAP.

W pierwszej kolejności, obliczono odsetki zgonu wśród pacjentów bez przeszczepu w zależności od stadium TTR-FAP wykorzystując czas trwania każdego stadium. Średni czas trwania (w latach) stadium I, II i III został określony na podstawie opublikowanego przeglądu *Adams 2013* [3].

Rzeczywisty czas trwania stadium I, II i III wśród pacjentów TTR-FAP, raportowany w publikacji *Adams 2013* [3] wyniósł odpowiednio ~6 lat, ~5 lat i ~2 lata ($5,6 \pm 2,8$ lat dla stadium I; $4,8 \pm 3,6$ lat dla stadium II; $2,3 \pm 3,1$ lat dla stadium III), a całkowita oczekiwana średnia długość życia wyniosła około 13 lat. Oszacowanie to jest zgodne z innymi publikacjami, w tym *Okamoto 2009* [46], *Ando 2013* [6], *Adams 2016* [2]. Co więcej, średni czas trwania poszczególnych stadiów w badaniu *Adams 2013* [3] był również zgodny z danymi z praktyki klinicznej (na podstawie rejestru THAOS). Średni czas trwania poszczególnych stadiów zgodnie z mapowanymi danymi NIS-LL z rejestru THAOS, wyniósł [REDACTED] odpowiednio dla stadium I, II i III.

Dla każdego źródła danych (*Okamoto 2009* [46], *Yamashita 2012* [61]), dopasowano krzywą Weibulla (linia przerywana) do danych przeżycia Kaplana-Meiera (KM; linia ciągła); por. wykresy poniżej.



Na podstawie dopasowanej krzywej Weibulla, obliczono wstępne, specyficzne dla poszczególnych stadiów TTR-FAP, odsetki zgonów, poprzez podział krzywej przeżycia bez przeszczepu na 3 okresy reprezentujące czas spędzony w stadium I, II i III. Średni odsetek zgonów dla każdego okresu obliczono

uśredniając prawdopodobieństwo przeżycia względem liczby lat dla każdego stadium.

Brak jest długoterminowych danych dotyczących wpływu tafamidisu na śmiertelność. W związku z powyższym założono, że tafamidis może być tak skuteczny w poprawie przeżycia całkowitego jak przeszczep wątroby (por. dalsza część rozdziału – *Przeżycie pacjentów z przeszczepem wątroby*).

Dane z praktyki klinicznej z ponad pięcioletnim okresem obserwacji dotyczące tafamidisu potwierdzają to założenie. Krzywą przeżycia dla tafamidisu poddano ekstrapolacji (Coelho 2016 [26], Ines 2016 [34]). Najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku krzywej log-normalnej i otrzymano medianę przeżycia dla tafamidisu ~23 lata (por. Tabela 24.). Oszacowanie to było zbliżone do tego, obserwowanego dla przeszczepu wątroby (~24-25 lat; por. dalsza część rozdziału – *Przeżycie pacjentów z przeszczepem wątroby*). Plakat Ines 2016 [34] jest jedynym źródłem danych dla przeżycia w grupie pacjentów leczonych tafamidisem, w związku z powyższym dane te wykorzystano do walidacji i/lub kalibracji krzywej przeżycia bez przeszczepu dla tafamidisu, wygenerowanej przez model. Do kalibracji pacjentów z grupy kontrolnej, wykorzystano dane z plakatu Ines 2016 raportujące medianę przeżycia całkowitego bez przeszczepu równą 11,57 lat (por. Tabela 24.).

Model zakłada różnice w odsetkach zgonu pomiędzy tafamidisem (z standardowym leczeniem) a placebo (samym standardowym leczeniem). W związku z powyższym, obok opóźnienia progresji ze stadium I do kolejnych stadiów, które są związane z wyższym prawdopodobieństwem zgonu, założenie to sugeruje również korzyść wynikającą ze stosowania tafamidisu w odniesieniu do przeżycia poprzez bezpośrednią redukcję śmiertelności wśród pacjentów TTR-FAP leczonych tafamidisem w porównaniu do pacjentów nieleczonych (stosujących samą standardową terapię). Wykorzystując medianę przeżycia raportowaną w literaturze, jako cel walidacji modelu, początkowo obliczone odsetki śmiertelności w poszczególnych stadiach, dla poszczególnych grup, dostosowano w procesie kalibracji do wartości opublikowanych.

Tabela 24 Mediana czasu przeżycia bez przeszczepu – dane wykorzystane do kalibracji modelu

	Wartość	Źródło
Grupa kontrolna	11,5-12 lat	Okamoto 2009 [46], Yamashita 2012 [61], Ines 2016 [34]
Tafamidis*	> 23 lat	Konserwatywna ekstrapolacja z badania, którego wyniki przedstawiono w Coelho 2016 [26], Ines 2016 [34]

* na podstawie trendu, który wskazywał na podwojenie mediany przeżycia całkowitego w przypadku pacjentów leczonych tafamidisem w porównaniu do pacjentów poddanych standardowemu leczeniu.

Obliczone i skalibrowane odsetki zgonu dla poszczególnych stadiów, wykorzystane w modelu, przedstawiono w tabeli poniżej.

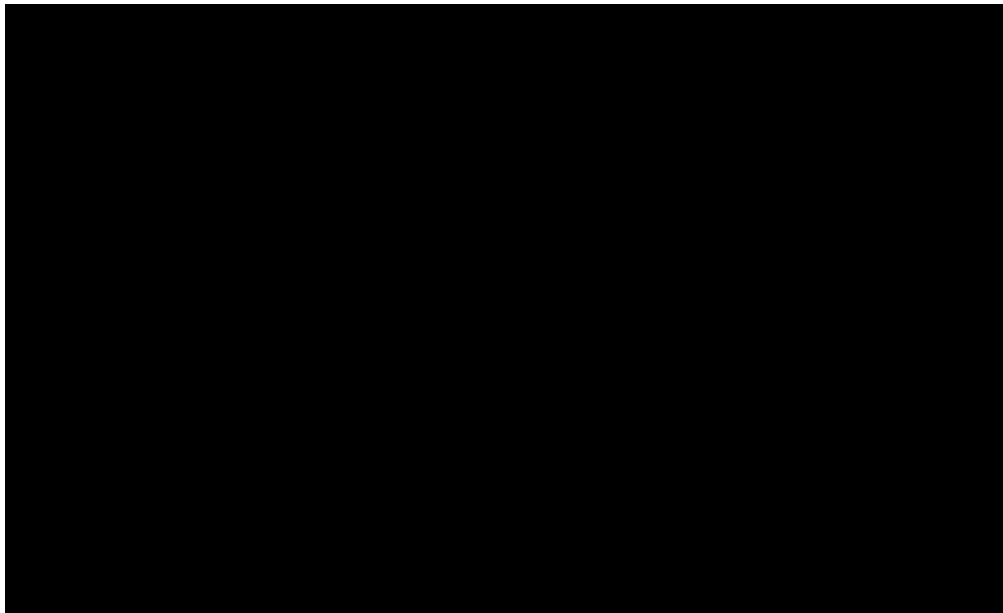
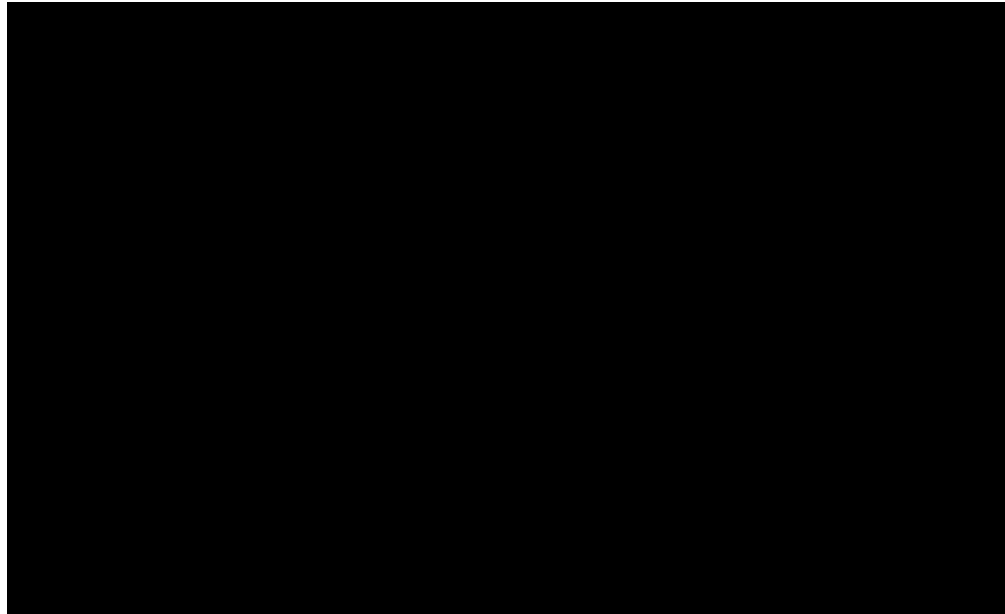
Tabela 25 Śmiertelność w zależności od stadium TTR-FAP pacjentów bez przeszczepu wątroby oraz źródła danych [46, 56, 61]

Źródło danych	Stadium	Śmiertelność - tafamidis	Śmiertelność – leczenie objawowe
Okamoto 2009	Stadium I	0,00284	0,02274
	Stadium II	0,02721	0,02721
	Stadium III	0,06461	0,06461
Yamashita 2012	Stadium I	0,00100	0,0057
	Stadium II	0,03103	0,04137
	Stadium III	0,08727	0,08727

Przeżycie pacjentów z przeszczepem wątroby

Dane dotyczące przeżycia dla pacjentów po przeszczepie zaczerpnięto z badania *Okamoto 2009* [46] (grupa pacjentów po przeszczepie) lub *Yamashita 2012* [61] (alternatywne źródło danych). W tym celu wykorzystano krzywą Weibulla, aby ekstrapolować dane Kaplana-Meiera z publikacji. Przeżycie po przeszczepie było modelowane od rozpoznania TTR-FAP i dostosowane (przesunięte) z uwzględnieniem średniego czasu pomiędzy rozpoznaniem a przeszczepem. Dzięki temu uniknięto przeszacowania przeżycia po przeszczepie względem czasu od rozpoznania. Tym samym założono, że przeżycie po przeszczepie jest niezależne od stadium TTR-FAP.

Na poniższych wykresach przedstawiono regresję Weibulla (fioletowa linia) wykorzystaną do ekstrapolacji danych Kaplana-Meiera (niebieska linia) z dostępnych publikacji. Krzywa Weibulla została dostosowana (przesunięta) o oszacowany średni czas jaki upłynął od rozpoznania do przeszczepu (czerwona linia). Czas trwania choroby do przeszczepu wyniósł 3 lata w badaniu *Okamoto 2009* [46] oraz 2,5 roku w badaniu *Yamashita 2012* [61].



Skorygowana krzywa przeżycia po przeszczepie wskazuje, że 5- i 10-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio ok. 91-99% i 81-93%. Powyższe wartości są zbliżone z danymi z rejestru FAPWTR (Wilczek 2010 [59]), który raportuje 5- i 10-letnie przeżycie równe odpowiednio 89,6% i 76% wśród chorych

z wczesną postacią choroby. Powyższe wartości są również zbieżne z danymi przedstawionymi w publikacji *Coelho 2016* [26], gdzie raportowano 5- i 10-letnie przeżycie równe odpowiednio 99,4% i 93,6%.

Dane z praktyki klinicznej (RWD) wskazują na medianę przeżycia równą 24,64 lat w grupie po przeszczepie wątroby (*Coelho 2016* [26], *Ines 2016* [34]). Wykazano również, że całkowite przeżycie jest statystycznie istotnie wyższe u pacjentów otrzymujących tafamidis oraz przeszczep wątroby względem osób nieleczonych. Ponadto, terapia tafamidisem istotnie statystycznie zwiększa całkowite przeżycie w porównaniu do chorych otrzymujących przeszczep wątroby [26, 34, 42].

Należy zaznaczyć, że przedstawiona powyżej mediana czasu przeżycia po przeszczepie raportowana była dla populacji po przeszczepie (100% pacjentów miało przeszczep). W związku z powyższym, mediana przeżycia po przeszczepie oszacowana w modelu może znacznie się różnić od opublikowanej wartości ponieważ model nie zakłada przeszczepu u 100% pacjentów.

9.5.6. Użyteczność w modelu

Model wymaga oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych ze stadiem TTR-FAP i transplantacją wątroby w celu wyliczenia lat życia skorygowanych o jakość w ramach analizy kosztów-użyteczności. Wartości użyteczności dla każdego pacjenta w modelu są wybierane losowo z rozkładu beta opisującego średnią i zmienność szacunków użyteczności.

Użyteczność w zależności od stadium TTR-FAP

W badaniu *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [24]) nie zebrano danych dotyczących wartości użyteczności w skali EQ-5D, wykorzystano natomiast skalę *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*. W wyniku przeglądu systematycznego również nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę jakości życia (por. rozdział 12.3.2). Wartości jakości życia uwzględnione w modelu, w zależności od stanu, zostały w związku z tym oszacowane na podstawie danych zebranych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w rejestrze *THAOS*. Za pomocą techniki mapowania, analogicznej jak w przypadku przyporządkowywania wyniku w skali NIS-LL do stadium TTR-FAP (rozdział 9.5.4), obliczono średnią wartość jakości życia w każdym z trzech stadiów TTR-FAP.

Dane EQ-5D z analizy *THAOS* nie były podzielone w zależności od rodzaju leczenia – tafamidis lub placebo. W związku z powyższym model konserwatywnie zakłada, że leczenie samo w sobie nie wpływa na jakość życia. Stadia TTR-FAP oraz przeszczep będą głównymi czynnikami

wpływającymi na użyteczność pacjentów. Założenie to jest uzasadnione ponieważ TTR-FAP jest chorobą neurodegeneracyjną, w której leki modyfikujące przebieg leczenia, takie jak tafamidis, opóźniają jedynie progresję, a nie wpływają znacząco na poprawę w zakresie objawów.

W rejestrze THAOS nie przedstawiono wartości użyteczności dla Polski. Uznano, że krajem najbardziej zbliżonym z uwzględnionych są Niemcy. W związku z powyższym w analizie uwzględniono wartości dla tego kraju. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla Portugalii i Szwecji – w krajach tych zaobserwowano odpowiednio najmniejsze i największe wagi użyteczności spośród uwzględnionych krajów europejskich.

Przyjęto takie same wartości użyteczności dla okresu przed i po przeszczepie, za wyjątkiem okresu następującego bezpośrednio po przeszczepie, w którym następuje przejściowy spadek użyteczności (por. informacja w dalszej części raportu „Wpływ przeszczepu na jakość życia”).

Tabela 26 Jakość życia EQ-5D w zależności od stadium TTR-FAP [47]

Stadium	Średnia (SD)	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Stadium I	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SD – ang. standard deviation, odchylenie standardowe

Wpływ przeszczepu wątroby na jakość życia

Stwierdzono, że przeszczep wątroby może mieć przejściowy wpływ na jakość życia pacjenta ze względu na ból i podatność na infekcje związane z operacją. W modelu założono spadek jakości życia w cyklu następującym po przeszczepie. Oznacza to, że pacjent z pewną jakością życia w chwili przeszczepu, w cyklu po przeszczepie osiągnie jakość życia niższą o zmianę użyteczności związaną z przeszczepem, a następnie (w kolejnym cyklu) powróci do jakości życia sprzed przeszczepu.

Nie odnaleziono danych na temat wpływu przeszczepu wątroby na jakość życia u chorych z TTR-FAP (por. rozdział 16.4). Ograniczone są również dane dotyczące bezpośredniego wpływu okresu pooperacyjnego na jakość życia po przeszczepie ogółem. Badanie *Ratcliffe 2002* [50] raportuje użyteczność 0,67 na trzy miesiące po przeszczepie wątroby, 0,71 po 6 miesiącach od transplantacji, i 0,77 po 12 miesiącach (utrzymującą się przez kolejne 24 miesiące). Dane wskazują, że jakość życia jest obniżona przez kilka miesięcy bezpośrednio po operacji i wraca w ciągu roku do stabilnego

poziomu. Całkowity spadek o wartość 0,1 pomiędzy trzecim i dwunastym miesiącem przedstawiony w tej publikacji może być niedoszacowany, jednak nie odnaleziono bardziej wiarygodnych danych. Również w badaniu *Russell 2009* [53] wykazano, że we wczesnym okresie po przeszczepie (do roku) użyteczność wynosi 0,765, w okresie od 13. do 36. miesiąca po przeszczepie wzrasta do poziomu 0,832, a po 36. miesiącu utrzymuje wartość równą 0,817. Najlepszym rozwiązaniem byłoby zastosowanie w modelu zmiany o wartość -0,1 dla 12 miesięcy po transplantacji wątroby. Jednakże specyfika modelu pozwala jedynie na zmianę wartości użyteczności w ciągu cyklu, a więc dla 6 miesięcy. W związku z tym, dla pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu wątroby wprowadzono spadek użyteczności o 0,2, w celu uwzględnienia pełnego wpływu transplantacji wątroby na jakość życia pacjentów.

Długoterminowy wpływ przeszczepu wątroby na użyteczność pacjenta (z powodu powikłań lub skutków ubocznych terapii) nie został uwzględniony w modelu.

9.6. Zestawienie parametrów modelu

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 27 Zestawienie parametrów modelu – podsumowanie wejściowych danych kosztowych

Parametr	Wartość - perspektywa wspólna	Wartość - perspektywa płatnika publicznego	Źródło
Koszt leczenia objawowego w stadium I	3 113,12 PLN	3 015,68 PLN	Obwieszczenie MZ [45], bazy leków i przetargów [29, 33]
Koszt leczenia objawowego w stadium II	3 113,12 PLN	3 015,68 PLN	
Koszt leczenia objawowego w stadium III	1 938,74 PLN	1 842,05 PLN	
Koszt leczenia tafamidisem w stadium I *	██████████	██████████	
Koszt leczenia tafamidisem w stadium II*	██████████	██████████	
Koszt leczenia tafamidisem w stadium III*	██████████	██████████	
Koszt leczenia objawowego w stadium I po przeszczepie	3 113,12 PLN	3 015,68 PLN	
Koszt leczenia objawowego w stadium II po przeszczepie	3 113,12 PLN	3 015,68 PLN	
Koszt leczenia objawowego w stadium III	1 938,74 PLN	1 842,05 PLN	























Parametr	Wartość - perspektywa wspólna	Wartość - perspektywa płatnika publicznego	Źródło
po przeszczepie			
Cena zbytu netto Vyndaqel®	██████████	██████████	Dane dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny; RSS - ██████████
Cena zbytu netto Vyndaqel® z RSS	██████████	██████████	
Koszt przeszczepienia wątroby	204 476,00 PLN	204 476,00 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ [64, 62], statystyka JGP [54], Obwieszczenie MZ [45]
Koszt w 1. roku po przeszczepie	33 407,61 PLN	33 293,31 PLN	
Koszt w kolejnych latach po przeszczepie	33 153,26 PLN	33 046,50 PLN	

* z wyłączeniem kosztu leku Vyndaqel®

Tabela 28 Zestawienie parametrów modelu – podsumowanie wejściowych danych klinicznych

Parametr	Wartość	Błąd standardowy / odchylenie standardowe	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni	-	-
Długość cyklu w modelu	6 miesięcy	-	Na podstawie długości okresu w badaniu <i>Coelho 2012</i> [24], po którym raportowano kolejne wyniki
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	-	AOTMiT [5], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [52]
Stopa dyskonta kosztów	5,0%	-	
Wartość początkowa w skali NIS-LL – leczenie objawowe	8,40	1,425	<i>Coelho 2012</i> [24]
Wartość początkowa w skali NIS-LL - tafamidis	8,40	1,425	
Progresja w skali NIS-LL w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe	██████████	██████████	<i>Rejestr THAOS</i>
Progresja w skali NIS-LL w stadium II po przeszczepie – leczenie objawowe	██████████	██████████	
Progresja w skali NIS-LL w stadium III po przeszczepie – leczenie objawowe	██████████	██████████	
Progresja w skali NIS-LL w stadium I po przeszczepie – tafamidis	██████████	██████████	
Progresja w skali NIS-LL w stadium II po przeszczepie – tafamidis	██████████	██████████	

Progresja w skali NIS-LL w stadium III po przeszczepie – tafamidis			
Prawdopodobieństwo zgonu podczas przeszczepu	0,030	0,000	<i>Herlenius 2004 [32]</i>
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium I – leczenie objawowe	0,023	0,000	<i>Okamoto 2009 [46]</i>
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium II – leczenie objawowe	0,027	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium III – leczenie objawowe	0,065	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium I – tafamidis	0,003	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium II – tafamidis	0,027	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium III – tafamidis	0,065	0,000	
Prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego przeszczepu	0,058	0,000	<i>Yamamoto 2007 [60]</i>
Prawdopodobieństwo przeszczepu w stadium I – leczenie objawowe			<i>Opinia ekspertów klinicznych [41]</i>
Prawdopodobieństwo przeszczepu w stadium II – leczenie objawowe			
Prawdopodobieństwo przeszczepu w stadium III – leczenie objawowe			
Prawdopodobieństwo przeszczepu w stadium I – tafamidis			
Prawdopodobieństwo przeszczepu w stadium II – tafamidis			
Prawdopodobieństwo przeszczepu w stadium III – tafamidis			
Wartość graniczna w skali NIS-LL przejście ze stadium I do stadium II	46,000	-	<i>Coutinho 1980 [27]</i>
Wartość graniczna w skali NIS-LL przejście ze stadium II do stadium III	63,000	-	
Spadek użyteczności po przeszczepie – leczenie objawowe	0,200	0,000	<i>Ratcliffe 2002 [50]</i>
Spadek użyteczności po przeszczepie – leczenie objawowe	0,200	0,000	
Użyteczność w stadium I – leczenie			Rejestr <i>THAOS</i>

objawowe			
Użyteczność w stadium II – leczenie objawowe			
Użyteczność w stadium III – leczenie objawowe			
Użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe			
Użyteczność w stadium II po przeszczepie – leczenie objawowe			
Użyteczność w stadium III po przeszczepie – leczenie objawowe			
Użyteczność w stadium I – tafamidis			
Użyteczność w stadium II – tafamidis			
Użyteczność w stadium III – tafamidis			
Użyteczność w stadium I po przeszczepie – tafamidis			
Użyteczność w stadium II po przeszczepie – tafamidis			
Użyteczność w stadium III po przeszczepie – tafamidis			

9.7. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tafamidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 12.). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która oceniałaby tafamidis w analizowanej populacji docelowej.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność tafamidisu w analizowanej populacji w dożywotnim horyzoncie czasowym. W przeprowadzonym badaniu oceniającym efektywność praktyczną zastosowanego leczenia wśród pacjentów z TTR-FAP (Coelho 2016 [26]), mediana przeżycia całkowitego dla tafamidisu nie została osiągnięta (por. Analiza kliniczna [42]).

10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

10.1. Analiza koszty-konsekwencje









W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do pełnych jednośc dla kosztów i do dwóch miejsc po przecinku dla efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (płatnik publiczny, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent).

Tabela 29 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Efekt zdrowotny	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	11,47	8,61

Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów; z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszt leczenia w stadium I	49 260	18 739	50 425	19 344
Koszt leczenia w stadium II	2 591	3 197	2 674	3 301
Koszt leczenia w stadium III	2 939	3 802	3 093	4 002
Koszt tafamidisu, RSS				
Koszt tafamidisu, bez RSS				
Koszt przeszczepu	501 270	481 440	502 560	482 679
Koszt leczenia w stadium I po przeszczepie	36 268	34 826	37 440	35 951
Koszt leczenia w stadium II po przeszczepie	0	0	0	0

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszt leczenia w stadium III po przeszczepie	0	0	0	0
Koszt całkowity, RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity, bez RSS	██████████	██████████	██████████	██████████

10.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

Oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej tj. w horyzoncie dożywotnim.

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu tafamidisu (TAF) w miejsce leczenia objawowego (LO) obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{Koszt_{TAF} - Koszt_{LO}}{Efekt_{TAF} - Efekt_{LO}}$$

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31 Wyniki analizy podstawowej z oraz bez uwzględnienia RSS

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszty całkowite [PLN], z RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN], z RSS	██████████		██████████	
Koszty całkowite [PLN], bez RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN], bez RSS	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	11,47		8,61	
Efekt inkrementalny [QALY]	2,87			
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY], z RSS	██████████		██████████	
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR	██████████		██████████	

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
[PLN/QALY], bez RSS				
Cena zbytu netto tafamidisu*, przy której ICUR = 134 515 PLN				

* cena zbytu netto za opakowanie Vyndaqel®, kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk

Wykazano, że zastosowanie tafamidisu z leczeniem objawowym w terapii amyloidozy transtyretynowej u pacjentów dorosłych w stadium I objawowej polineuropatii jest:

- bardziej skuteczne i wiąże się uzyskaniem 2,87 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość;

▪ [Redacted text]

▪ [Redacted text]

w porównaniu do samego leczenia objawowego.

Wyniki analizy koszty-użyteczność wykazały, że stosowanie tafamidisu z leczeniem objawowym w terapii amyloidozy transtyretynowej u pacjentów dorosłych w stadium I objawowej polineuropatii w miejsce samego leczenia objawowego wiąże się z kosztem zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) równym [Redacted text]

[Redacted text]

11. Analiza wrażliwości

11.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy koszty-żyteczność w związku ze zmianami parametrów kosztowych, klinicznych, wartości dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów w modelu oraz długości horyzontu czasowego. Dla ww. parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.




























11.1.1. Założenia

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 32 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
Stopa dyskontowa (koszty/efekty)	5,0%/3,5%	5,0%/5,0%	Wytyczne AOTMiT [5], Rozporządzenie MZ [52]	Wytyczne AOTMiT [5], Rozporządzenie MZ [52]
		0,0%/0,0%		
		5,0%/0,0%		
Koszt leczenia objawowego w stadium I (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	3 113,12 PLN/3 015,68 PLN	0,00 PLN/0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	Obwieszczenie MZ [45], bazy leków i przetargów [29, 33]
		43 583,73 PLN/42 219,46 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium II (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	3 113,12 PLN/3 015,68 PLN	0,00 PLN/0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		43 583,73 PLN/42 219,46 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium III (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	1 938,74 PLN/1 842,05 PLN	0,00 PLN/0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		27 142,36 PLN/25 788,72 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	

Parametr	Wartość/założenie		Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
Koszt leczenia objawowego w stadium I po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	3 113,12 PLN/3 015,68 PLN	0,00 PLN/0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	Zarządzenia Prezesa NFZ [63, 64, 62], statystyka JGP [54]
		43 583,73 PLN/42 219,46 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium II po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	3 113,12 PLN/3 015,68 PLN	0,00 PLN/0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		43 583,73 PLN/42 219,46 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium III po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	1 938,74 PLN/1 842,05 PLN	0,00 PLN/0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		27 142,36 PLN/25 788,72 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium I (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	[redacted]	[redacted]	Tylko koszt diagnostyki i monitorowania;	
		[redacted]	Koszt diagnostyki i monitorowania i maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium II (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	[redacted]	[redacted]	Tylko koszt diagnostyki i monitorowania	
		[redacted]	Koszt diagnostyki i monitorowania i maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium III (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	[redacted]	[redacted]	Tylko koszt diagnostyki i monitorowania	
		[redacted]	Koszt diagnostyki i monitorowania i maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium I po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	[redacted]	[redacted]	Brak kosztów	
		[redacted]	Maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium II po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	[redacted]	[redacted]	Brak kosztów	
		[redacted]	Maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium III po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	[redacted]	[redacted]	Brak kosztów	
		[redacted]	Maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt przeszczepu w grupie stosującej leczenie objawowe/tafamidis	204 476,00 PLN	204 476,00 PLN	Świadczenie 5.54.01.0000003	Zarządzenie Prezesa NFZ [62], statystyka JGP [54]
		227 785,00 PLN	Świadczenie 5.54.01.0000004	

Parametr	Wartość/założenie		Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
Użyteczność w stadium I – leczenie objawowe/tafamidis			Wartość dla Portugalii	Rejestr <i>THAOS</i>
			Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium II – leczenie objawowe/tafamidis			Wartość dla Portugalii	
			Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium III – leczenie objawowe/tafamidis			Wartość dla Portugalii	
			Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis			Wartość dla Portugalii	Rejestr <i>THAOS</i>
			Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium II po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis			Wartość dla Portugalii	
			Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium III po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis			Wartość dla Portugalii	
			Wartość dla Szwecji	
Wartość początkowa w skali NIS-LL – leczenie objawowe/tafamidis	8,40	6,98	dolny 95% CI	Coelho 2012 [24]
		9,83	górnny 95% CI	
Progresja w skali NIS-LL w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis			dolny 95% CI	Rejestr <i>THAOS</i>
			górnny 95% CI	
Progresja w skali NIS-LL w stadium II po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis			dolny 95% CI	
			górnny 95% CI	
Progresja w skali NIS-LL w stadium III po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis			dolny 95% CI	
			górnny 95% CI	

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące scenariusze:

- horyzont czasowy analizy – równy horyzontowi z referencyjnego badania klinicznego Fx-005 (Coelho [24]), tj. 18 miesięcy [5],

- przeżycie pacjentów bez przeszczepu wątroby – na podstawie badania *Yamashita 2012* [61],
- dane z praktyki klinicznej (ang. *Real World Evidence/Data*; RWE/RWD) – początkowy wynik w skali NIS-LL oraz model regresji dla progresji na podstawie danych z rejestru THAOS.

11.1.2. Wyniki

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

Na podstawie analizy wrażliwości można wnioskować, że największy wpływ (zmiana wartości współczynnika ICUR o minimum 10% względem wartości z analizy podstawowej) na wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego mają następujące parametry:

- stopa dyskontowa kosztów 0%: wzrost o 44,6%/44,5% wartości ICUR z/bez RSS,
- użyteczność w stadium I – tafamidis: zakres zmienności (-6,6%; 74,0%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium I po przeszczepie – tafamidis: zakres zmienności (-5,5%; 53,8%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- stopa dyskontowa efektów zdrowotnych: zakres zmienności (-37,9%; 20,7%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium III – leczenie objawowe: zakres zmienności (-15,4%; 23,7%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium III – tafamidis: zakres zmienności (-13,6%; 17,5%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe: zakres zmienności (-25,2%; 5,9%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium I – leczenie objawowe: zakres zmienności (-17,5%; 3,7%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- koszt opieki w stadium I z perspektywy płatnika publicznego – tafamidis: zakres zmienności (-1,4%; 18,0%)/(-1,2%; 16,2%) wartości ICUR z/bez RSS,
- koszt opieki w stadium I po przeszczepie z perspektywy płatnika publicznego – tafamidis: zakres zmienności (-0,7%; 13,9%)/(-0,6%; 12,6%) wartości ICUR z/bez RSS,

- koszt opieki w stadium I po przeszczepie z perspektywy płatnika publicznego – leczenie objawowe: zakres zmienności (-13,1%; 1,0%)/(-11,8%; 0,9%) wartości ICUR z/bez RSS,
- koszt opieki w stadium I z perspektywy płatnika publicznego – leczenie objawowe: zakres zmienności (-9,5%; 0,7%) wartości ICUR z RSS.

Z perspektywy wspólnej największy wpływ na wyniki mają następujące parametry:

- stopa dyskontowa kosztów 0%: wzrost o 44,6%/44,5% wartości ICUR z/bez RSS,
- użyteczność w stadium I – tafamidis: zakres zmienności (-6,6%; 74,0%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium I po przeszczepie – tafamidis: zakres zmienności (-5,5%; 53,8%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- stopa dyskontowa efektów zdrowotnych: zakres zmienności (-37,9%; 20,7%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium III – leczenie objawowe: zakres zmienności (-15,4%; 23,7%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium III – tafamidis: zakres zmienności (-13,6%; 17,5%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe: zakres zmienności (-25,2%; 5,9%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- użyteczność w stadium I – leczenie objawowe: zakres zmienności (-17,5%; 3,7%) wartości ICUR z oraz bez RSS,
- koszt opieki w stadium I z perspektywy płatnika – tafamidis: zakres zmienności (-1,4%; 18,5%)/(-1,3%; 16,7%) wartości ICUR z/bez RSS,
- koszt opieki w stadium I po przeszczepie z perspektywy płatnika – tafamidis: zakres zmienności (-0,7%; 14,4%)/(-0,6%; 13,0%) wartości ICUR z/bez RSS,
- koszt opieki w stadium I po przeszczepie z perspektywy płatnika – leczenie objawowe: zakres zmienności (-13,5%; 1,0%)/(-12,2%; 0,9%) wartości ICUR z/bez RSS,
- koszt opieki w stadium I z perspektywy płatnika – leczenie objawowe: zakres zmienności (-9,8%; 0,8%) wartości ICUR z RSS.

Zmiana pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości nie spowodowała zmiany wartości współczynnika ICUR przekraczającej 10%.

Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości – koszty, efekty, perspektywa wspólna

Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości – ICUR, cena progowa, perspektywa płatnika publicznego

Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

WTP – ang. willingness-to-pay; próg opłacalności; ICUR – ang. Incremental Cost-Utility Ratio; inkrementalny współczynników kosztów-użyteczności; RSS – ang. Risk Sharing Scheme; porozumienie podziału ryzyka

Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości – ICUR, cena progowa, perspektywa wspólna

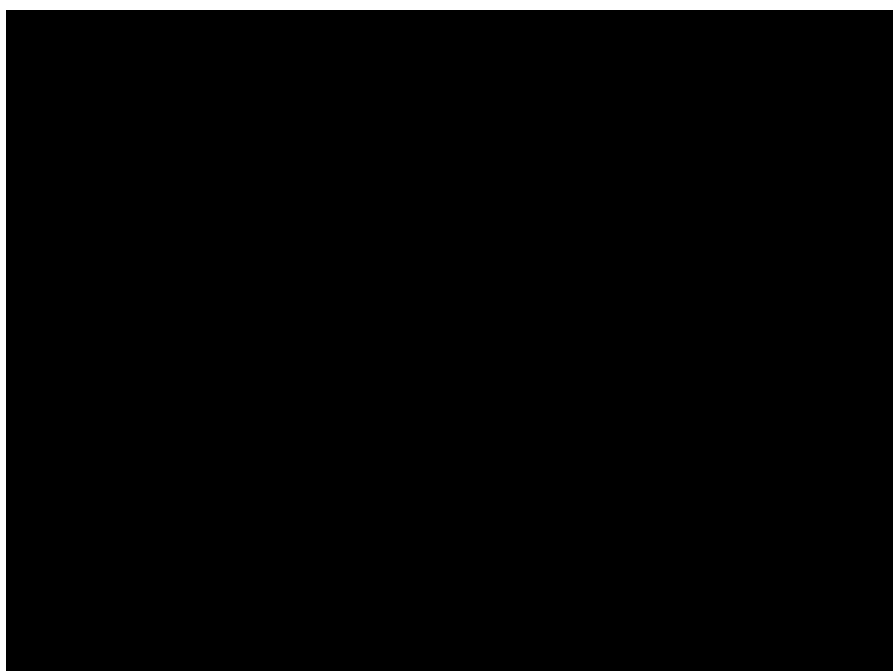
Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										
[Redacted]										

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

WTP – ang. willingness-to-pay; próg opłacalności; ICUR – ang. Incremental Cost-Utility Ratio; inkrementalny współczynników kosztów-użyteczności; RSS – ang. Risk Sharing Scheme; porozumienie podziału ryzyka.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej przedstawiono na poniższych wykresach, wyłącznie dla opcji z uwzględnieniem RSS oraz perspektywy płatnika publicznego (wykres dla perspektywy wspólnej znajduje się w modelu dołączonym do opracowania).



Wykres 1 Diagram tornado dla wyników analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS

W wyniku zmiany wartości parametrów niepewnych, wnioskowanie z analizy podstawowej nie uległo zmianie. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy progowej dla wartości parametrów niepewnych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w horyzoncie 18-miesięcznym zgodnym z horyzontem referencyjnego badania klinicznego Fx-005 (publikacja *Coelho 2012* [24]).

Tabela 37 Wyniki analizy w horyzoncie badania Fx-005 (publikacja *Coelho 2012* [24])

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszty całkowite [PLN], z RSS	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [PLN], z RSS	████████		████████	

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszty całkowite [PLN], bez RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN], bez RSS	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	1,13		1,11	
Efekt inkrementalny [QALY]	0,02			
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY], z RSS	██████████		██████████	
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY], bez RSS	██████████		██████████	
Cena zbytu netto tafamidisu*, przy której ICUR = 134 515 PLN	██████████		██████████	

* cena zbytu netto za opakowanie Vyndaqel®, kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk

Wyniki analizy przeprowadzonej w horyzoncie referencyjnego badania klinicznego Fx-005 (publikacja Coelho 2012 [24]) wykazały, że leczenie tafamidisem amyloidozы transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii wiąże się z:

- o uzyskaniem 0,02 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość,



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej z uwzględnionych danych dotyczących przeżycia na podstawie badania Yamashita 2012 [61].

Tabela 38 Wyniki analizy z uwzględnieniem danych dotyczących przeżycia z badania *Yamashita 2012* [61]

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszty całkowite [PLN], z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN], z RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Koszty całkowite [PLN], bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN], bez RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	11,27		8,80	
Efekt inkrementalny [QALY]	2,47			
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY], z RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY], bez RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Cena zbytu netto tafamidisu*, przy której ICUR = 134 515 PLN	[REDACTED]		[REDACTED]	

* cena zbytu netto za opakowanie *Vyndaqel*®, kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk

Wyniki analizy przeprowadzonej z uwzględnionych danych dotyczących przeżycia na podstawie badania *Yamashita 2012* [61] wykazały, że leczenie tafamidisem amyloidozы transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii wiąże się z:

- o uzyskaniem 2,47 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość,

- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej z uwzględnionych danych z praktyki klinicznej (RWD/RWE) na podstawie rejestru THAOS.

Tabela 39 Wyniki analizy z uwzględnieniem danych z praktyki klinicznej (RWD/RWE) na podstawie rejestru THAOS

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszty całkowite [PLN], z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN], z RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Koszty całkowite [PLN], bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN], bez RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	11,35		8,34	
Efekt inkrementalny [QALY]	3,01			
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY], z RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY], bez RSS	[REDACTED]		[REDACTED]	
Cena zbytu netto tafamidisu*, przy której ICUR = 134 515 PLN	[REDACTED]		[REDACTED]	

* cena zbytu netto za opakowanie Vyndaqel®, kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk

Wyniki analizy przeprowadzonej z uwzględnionych danych z praktyki klinicznej (RWD/RWE) na podstawie rejestru THAOS wykazały, że leczenie tafamidisem amyloidozы transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii wiąże się z:

- o uzyskaniem 3,01 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość,

- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]
- o [REDACTED]

12. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

12.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

12.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.3.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed),
- ❖ EMBASE,
- ❖ Cochrane Library,
- ❖ Center for Review and Dissemination (CRD),
- ❖ Cost-Effectiveness Analysis Registry,
- ❖ NIHR (National Institute for Health Research).

Wyszukiwanie zakończono dnia 02.03.2018 r.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 40 Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u> ❖ Dorośli chorzy na amyloidozę transtyretynową w 1 stopniu (stadium) objawowej polineuropatii
	<u>Interwencja:</u> ❖ Tafamidis (Vyndaquel®), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk, stosowany raz na dobę w dawce 20 mg w połączeniu z leczeniem objawowym
	<u>Komparator:</u> ❖ Leczenie objawowe.
	<u>Rodzaj badania:</u> ❖ analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA)

Parametr	Analizy ekonomiczne
	Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.
	<u>Filtry:</u> Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski.
	<u>Punkty końcowe:</u>
	❖ LYG,
	❖ QALY.
Kryteria wykluczenia	<u>Populacja:</u>
	❖ populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (niezgodna z ChPL).
	<u>Interwencja:</u>
	❖ inna niż tafamidis.
	<u>Komparator:</u>
	❖ inny niż leczenie objawowe.
	<u>Rodzaj badania:</u>
	❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane
	❖ publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze
	❖ analizy ekonomiczne inne niż koszty efektywność, koszty użyteczność

12.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.4.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD)*.

Wyszukiwanie zakończono dnia 02.03.2018 r.

Tabela 41 Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności

Parametr	Badania dotyczące użyteczności
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u>
	❖ Dorośli chorzy na amyloidozę transtyretynową w 1 stopniu (stadium) objawowej polineuropatii
	<u>Metodyka:</u>
	❖ badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do Analizy klinicznej [42].
Kryteria wykluczenia	<u>Populacja:</u>

Parametr	Badania dotyczące użyteczności
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (niezgodna z ChPL). <p><u>Metodyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, ❖ przeglądy niesystematyczne, ❖ opisy przypadków tzw. <i>case-series</i>, ❖ opracowania pogładowe, ❖ publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, ❖ publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu ❖ miary jakości życia, których nie dało się mapować do wag użyteczności.

12.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

12.3. Zidentyfikowane badania

12.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 21 unikatowych abstraktów, z których żaden nie był analizowany na podstawie pełnego tekstu. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dla tafamidisu stosowanego w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii.

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

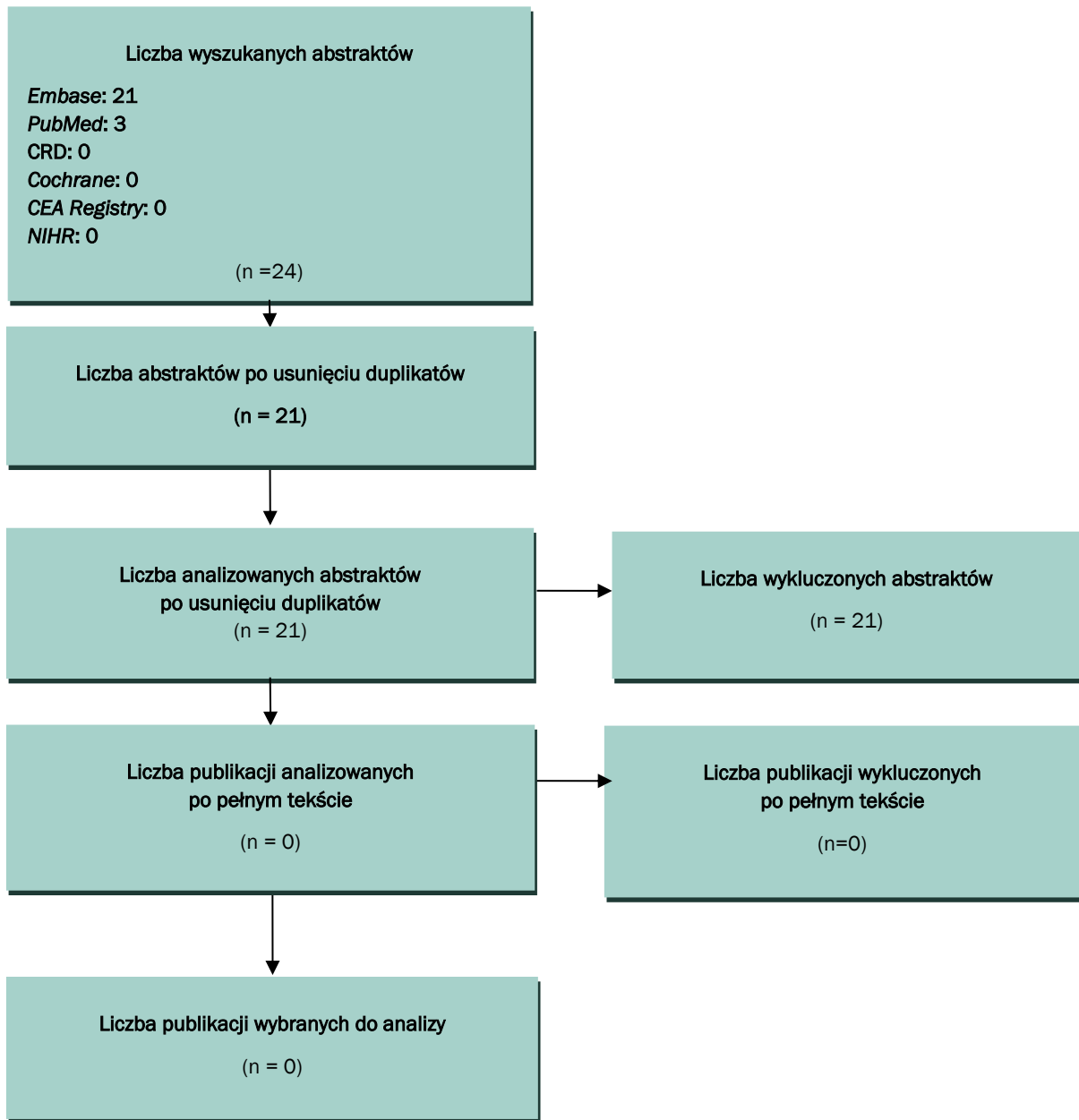


Diagram 1 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA

12.3.2. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 185 abstraktów, spośród których 11 włączono do oceny pełnych tekstów. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia pozostałych, zostały przedstawione na diagramie PRISMA.

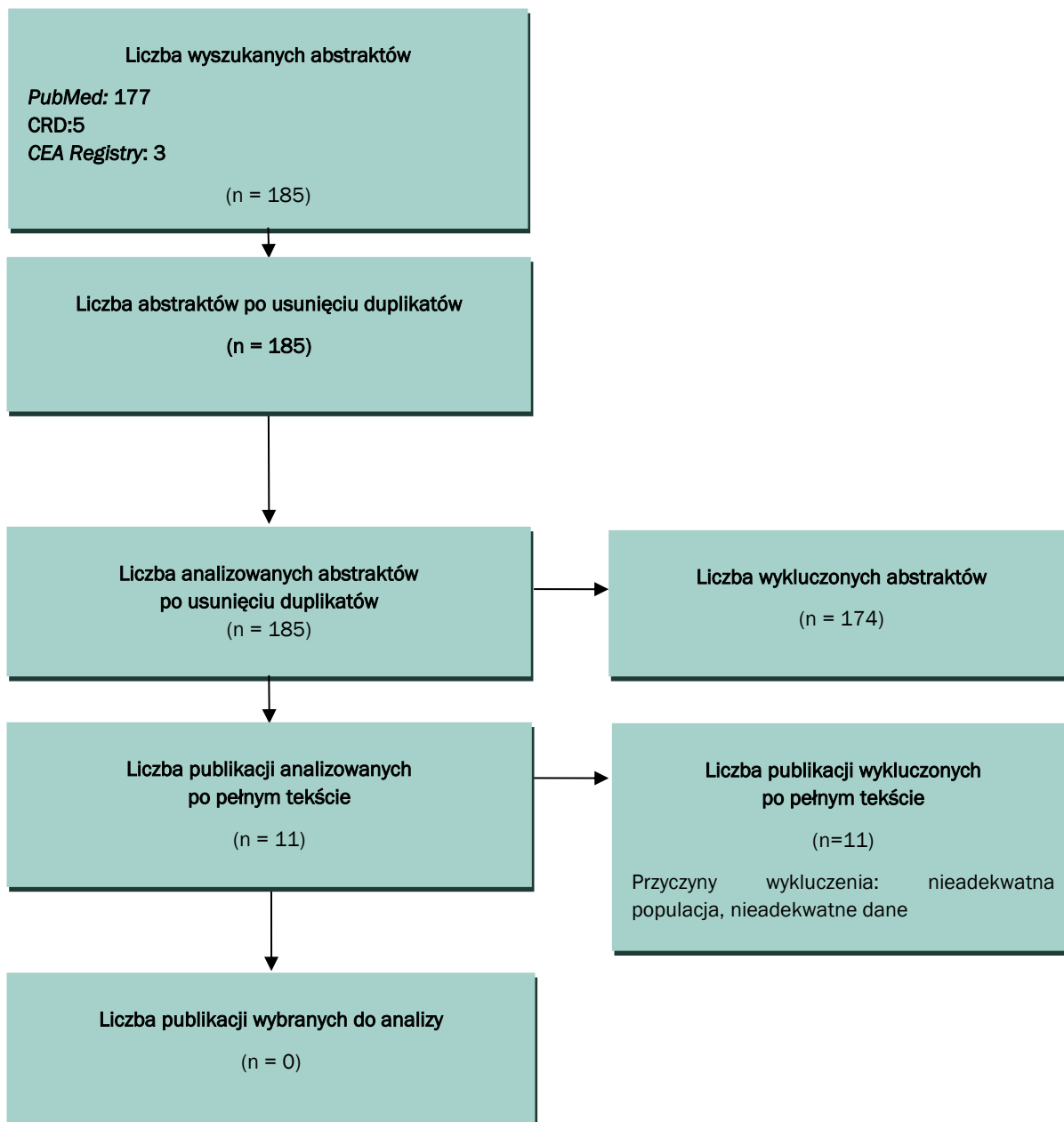


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA

13. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Brak uwzględnienia kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych – w analizie, koszty te uznano za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych. Faktem popierającym brak uwzględnienia ww. kosztów jest wzięcie pod uwagę w analizie kosztów leczenia objawowego, które wpływa na łagodzenie symptomów pojawiających się działań niepożądanych, a co za tym idzie także trudność wyodrębnienia kosztów działań niepożądanych spośród kosztów leczenia objawowego.
- ❖ Koszt leczenia objawowego przyjęto jako średnią z kosztów wszystkich terapii stosowanych w łagodzeniu objawów, wymienionych w rozdziale 8.2. Powyższe założenie poczyniono ze względu na brak danych o odsetkach chorych, którzy mają konkretne objawy. W pierwszej kolejności starano się uwzględnić leczenie objęte w Polsce refundacją, a w przypadku braku zawartej w wytycznych technologii refundowanej szukano innych leków refundowanych działających podobnie. W przypadku braku również takiej technologii, uwzględniono leczenie nierefundowane. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym koszt leczenia objawowego jest sumą kosztów tych terapii.
- ❖ W badaniu *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [24], [28]) nie gromadzono danych dotyczących wartości użyteczności w skali EQ-5D, wykorzystano natomiast skalę *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy*. W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy ekonomicznej, również nie odnaleziono badań dotyczących oceny jakości życia. Wartości jakości życia uwzględnione w modelu, w zależności od stanu, zostały w związku z tym oszacowane na podstawie danych zebranych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w rejestrze THAOS. Uwzględniono dane dla Niemiec, ponieważ w rejestrze nie odnaleziono danych dla Polski. Za pomocą techniki mapowania, analogicznej jak w przypadku przyporządkowywania wyniku w skali NIS-LL do stadium (rozdział 9.5.4), obliczono średnią wartość jakości życia w każdym z trzech stadiów TTR-FAP.
- ❖ Przyjęto taką samą użyteczność dla korespondujących ze sobą stanów przed i po przeszczepie wątroby (niezależnie od tego, czy doszło do przeszczepu założono, że objawy choroby TTR-FAP będą głównym warunkiem obniżenia jakości życia pacjenta).

14. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności stosowania tafamidisu z leczeniem objawowym w porównaniu z samym leczeniem objawowym w terapii amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii, w ramach programu lekowego. W tym celu wykorzystano dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny model decyzyjny Markowa przedstawiający przebieg analizowanej jednostki chorobowej w dożywotnym horyzoncie czasowym, w którym zaktualizowano dane wejściowe i dostosowano go do warunków polskich. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-użyteczność (CUA). Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były zyskane lata życia skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (zmiana parametrów nie powodowała zmiany wniosku).

Tafamidis w analizowanym wskazaniu znajduje się na liście leków sierocych dopuszczonych do obrotu w Europie, ponieważ jest przeznaczony dla bardzo wąskiej grupy chorych (liczba chorych w Polsce, kwalifikujących się obecnie do leczenia tafamidisem, wynosi 3) [37]. Stąd wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi w Unii Europejskiej, należałoby zaklasyfikować do grupy chorób ultrarazadkich.

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [58] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r. [52] nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultrarazadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z wymogami prawnymi, przedstawiono ocenę opłacalności tafamidisu względem komparatora, spełniającą wymogi formalne. Jej wyniki nie powinny być jednak jedyną podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej, a tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Wskazują na to między innymi przykłady leków sierocych, które pomimo wysokich kosztów terapii otrzymały pozytywną decyzję dotyczącą zasadności finansowania (należy do nich m.in. preparat Myozyme®, posiadający status leku sierociego w ramach programu lekowego leczenia choroby Pompego).

Podsumowanie wyników

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykazano, że stosowanie tafamidisu z leczeniem objawowym zamiast samego leczenia objawowego jest

Wskazano jednak, że stosowanie tafamidisu z leczeniem objawowym zamiast samego leczenia objawowego wiąże się z korzyścią zdrowotną dla chorych, w postaci dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

Wyniki porównania wskazują, że stosowanie tafamidisu z leczeniem objawowym zamiast samego leczenia objawowego pozwala chorym uzyskać ok. 3 dodatkowe lata życia skorygowane o jakość. Terapia tafamidisem z leczeniem objawowym wskazuje ponadto istotną statystycznie przewagę względem samego leczenia objawowego w zakresie zmiany stopnia niepełnosprawności w skali NIS-LL, tj. spowalnia progresję choroby (przejście do kolejnych stanów w modelu).

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących leczenia amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii nie odnaleziono innych publikacji dla rozważanego zagadnienia, z wynikami których byłaby możliwość porównania wyników niniejszej analizy.

15. Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników analizy ekonomicznej oceniono, iż w porównaniu z samym leczeniem objawowym tafamidis stosowany z leczeniem objawowym [REDACTED]

W przypadku technologii sierocych, należy się spodziewać wyższych wartości kosztów oraz współczynników kosztów-efektywności, niż w analizach wykonywanych dla technologii standardowych. W związku z powyższym, nie można w tym wypadku oczekiwać wartości współczynników poniżej progu opłacalności, definiowanego na poziomie trzykrotnej wartości PKB per capita (Produkt Krajowy Brutto na jednego mieszkańca) za jednostkę efektu zdrowotnego. Biorąc pod uwagę fakt, iż tafamidis jest lekiem sierocym, można przyjąć, że koszt leczenia tą substancją kształtuje się na akceptowalnym poziomie, porównywalnym z innymi lekami sierocymi.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Vyndaqel*[®] stosowany z leczeniem objawowym nie jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z samym leczeniem objawowym, ale jego zastosowanie wiąże się z uzyskaniem około 3 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywoć.

Należy również zaznaczyć, że tafamidis jest lekiem sierocym, stosowanym w chorobie ultraradkiej. Biorąc powyższe pod uwagę, można przyjąć, że koszt leczenia tą substancją kształtuje się na akceptowalnym poziomie, porównywalnym z innymi lekami sierocymi.

16. Załączniki

16.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [52].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 12
<ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12); ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12). 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16.3 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 1
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii; ▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. 	<input checked="" type="checkbox"/>

Parametr		Komentarz	
2.	Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 10.2
3.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progno opłacalności.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 10.2
4.	Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 9.6
5.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 6-9
6.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Plik NUEVO_AE_B IA_Vyndaqel.x lsm
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)		<input type="checkbox"/>	nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)		<input type="checkbox"/>	nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5):		<input type="checkbox"/>	nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 		<input type="checkbox"/>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w być. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6):			
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;		<input type="checkbox"/>	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;		<input type="checkbox"/>	
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.		<input type="checkbox"/>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).		<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 6.5

Parametr		Komentarz	
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się:		<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 12;
<ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 		<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 16.4
		<input checked="" type="checkbox"/>	
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):			
7.	Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 11.1.1
8.	Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 11.1.1
9.	Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 11.1.2
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).		<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 6.4, 10
Analiza musi zawierać:			Rozdział 19
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)		<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 19 i 2, [41]
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)		<input checked="" type="checkbox"/>	Nazwiska ekspertów dostępne na życzenie

16.2. Mapowanie danych z rejestru THAOS na skalę NIS-LL

Tabela 42 Mapowanie danych z rejestru THAOS na skalę NIS-LL; na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot odpowiedzialny

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

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

16.3. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 43 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *PubMed* (data ostatniego wyszukiwania 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis	107
#2	FX 1006A	108
#3	FX1006A	107
#4	FX-1006A	108
#5	vyndaqel	9
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	108
#7	cost-effectiveness OR cost-utility OR Markov OR decision tree OR economic* OR cost*	995 249
#8	#6 AND #7	3

Tabela 44 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *EMBASE* (data ostatniego wyszukiwania 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'tafamidis'/exp OR 'tafamidis'	373
#2	'tafamidis'/exp	356
#3	Tafamidis	373
#4	'fx1006a'/exp OR 'fx1006a'	356

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#5	'fx 1006a'/exp OR 'fx 1006a'	357
#6	'meglumine'/exp OR 'meglumine'	19 603
#7	'vyndaqel'/exp OR 'vyndaqel'	358
#8	'vyndaqel'/exp OR 'vyndaqel'	356
#9	'tafamidis meglumine'/exp OR 'tafamidis meglumine'	358
#10	'fx 1006a'/exp OR 'fx 1006a'	357
#11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	376
#12	('cost'/exp OR cost) AND effectiveness OR (('cost'/exp OR cost) AND utility) OR markov OR (('decision'/exp OR decision) AND ('tree'/exp OR tree)) OR economic* OR cost*	1 512 017
#13	#11 AND #12	21

Tabela 45 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis	46
#2	FX 1006A	3
#3	FX1006A	1
#4	FX-1006A	3
#5	vyndaqel	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	46
#7	cost-effectiveness OR cost-utility OR Markov OR decision tree OR economic* OR cost*	90 037
#8	#6 AND #7	0

Tabela 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis	3
#2	FX 1006A	1
#3	FX1006A	0
#4	FX-1006A	1
#5	vyndaqel	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3
#7	cost-effectiveness OR cost-utility OR Markov OR decision tree OR economic* OR cost*	26 451
#8	#6 AND #7	0

Tabela 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis	0
#2	FX 1006A	0
#3	FX1006A	0
#4	FX-1006A	0
#5	vyndaqel	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	0

Tabela 48 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis	0

16.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 49 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	TTR-FAP	81
#2	amyloid AND polyneuropathy	1 750
#3	amyloidosis	27 801
#4	#1 OR #2 OR #3	28 027
#5	(quality AND adjusted AND life AND year) OR QALY OR HRQoL OR QoL OR Euroqol OR (standard AND gamble) OR (time AND trade AND off) OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR (visual AND analogue AND scale) OR HUI OR (health AND utilities AND index) OR (Norfolk AND Quality AND Life–Diabetic AND Neuropathy) OR (Norfolk AND QOL-DN) OR qol OR (quality AND of AND life) OR utility OR utilities	576 252
#6	#4 AND #5	406
#7	#6 z filtrem: title/abstract	177

Tabela 50 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	TTR-FAP	0
#2	amyloid AND polyneuropathy	2
#3	amyloidosis	15
#4	#1 OR #2 OR #3	16
#5	(quality AND adjusted AND life AND year) OR QALY OR HRQoL OR QoL OR Euroqol OR (standard AND gamble) OR (time AND trade AND off) OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR (visual AND analogue AND scale) OR HUI OR (health AND utilities AND index) OR (Norfolk AND Quality AND Life–Diabetic AND Neuropathy) OR (Norfolk AND QOL-DN) OR qol OR (quality AND of AND life) OR utility OR utilities	15 119
#6	#4 AND #5	5

Tabela 51 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 02.03.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (<i>utility weight</i>)
#1	amyloid polyneuropathy	0
#2	TTR-FAP	0
#3	amyloidosis	0
#4	polyneuropathy	43
#5	tafamidis	0
#6	Vyndaqel	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #3 OR #5	43 wyniki 3 publikacje

17. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [58]	16
Tabela 3 Dane wejściowe pacjentów włączonych do badania Fx-005 [28, 23, 24].....	19
Tabela 4 Kalkulacja ceny hurtowej brutto leku Vyndaqel®	26
Tabela 5 Koszt leku w analizowanym wskazaniu uwzględniony w analizie	27
Tabela 6 Leczenie objawowe stosowane w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii; opracowanie własne na podstawie [6] oraz opinii ekspertów klinicznych.....	28
Tabela 7 Koszty związane z wszczepieniem rozrusznika serca w ramach grupy JGP E31 [64].....	30
Tabela 8 Koszty związane z zabiegiem chirurgicznym zespołu cieśni nadgarstka [64]	32
Tabela 9 Koszt zabiegów w leczeniu amyloidozy oczu [64]	35
Tabela 10 Dawkowanie takrolimusu i cyklosporyny stosowanych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepie wątroby [7, 33, 48].....	37
Tabela 11 Koszt leczenia immunosupresyjnego w cyklu	37
Tabela 12 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w cyklu	39
Tabela 13 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w warunkach szpitalnych [48, 64]	39
Tabela 14 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby – podsumowanie	40
Tabela 15 Koszt przeszczepienia wątroby z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej – podsumowanie	41
Tabela 16 Koszt diagnostyki – perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika.....	43
Tabela 17 Koszt monitorowania raz na 180 dni – perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika	43
Tabela 18 Koszt monitorowania raz na 365 dni – perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika	44
Tabela 19 Podział na stadia TTR-FAP w badaniu Coutinho 1980 [27]	47
Tabela 20 Charakterystyki pacjentów włączonych do badania Fx-005 [42], [28].....	49
Tabela 21 Początkowa wartość NIS-LL	51
Tabela 22 Równania regresji liniowej dla odsetka 6-miesięcznej zmiany NIS-LL dla tafamidisu i placebo	52
Tabela 23 Podsumowanie mapowania wyniku w skali NIS-LL na stadium TTR-FAP	53
Tabela 24 Mediana czasu przeżycia bez przeszczepu – dane wykorzystane do kalibracji modelu	57
Tabela 25 Śmiertelność w zależności od stadium TTR-FAP pacjentów bez przeszczepu wątroby oraz źródła danych [46, 56, 61].....	58
Tabela 26 Jakość życia EQ-5D w zależności od stadium TTR-FAP [47].....	61
Tabela 27 Zestawienie parametrów modelu – podsumowanie wejściowych danych kosztowych	62
Tabela 28 Zestawienie parametrów modelu – podsumowanie wejściowych danych klinicznych	63
Tabela 29 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych	67
Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów; z uwzględnieniem RSS.....	67
Tabela 31 Wyniki analizy podstawowej z oraz bez uwzględnienia RSS.....	68

Tabela 32 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	70
Tabela 33 Wyniki analizy wrażliwości – koszty, efekty, perspektywa płatnika publicznego.....	75
Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości – koszty, efekty, perspektywa wspólna	78
Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości – ICUR, cena progowa, perspektywa płatnika publicznego.....	82
Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości – ICUR, cena progowa, perspektywa wspólna	86
Tabela 37 Wyniki analizy w horyzoncie badania <i>Fx-005</i> (publikacja <i>Coelho 2012</i> [24]).....	90
Tabela 38 Wyniki analizy z uwzględnieniem danych dotyczących przeżycia z badania <i>Yamashita 2012</i> [61].....	92
Tabela 39 Wyniki analizy z uwzględnieniem danych z praktyki klinicznej (RWD/RWE) na podstawie rejestru THAOS	93
Tabela 40 Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	94
Tabela 41 Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności	95
Tabela 42 Mapowanie danych z rejestru THAOS na skalę NIS-LL; na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot odpowiedzialny	105
Tabela 43 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data ostatniego wyszukiwania 02.03.2018 r.).....	106
Tabela 44 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>EMBASE</i> (data ostatniego wyszukiwania 02.03.2018 r.).....	106
Tabela 45 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 02.03.2018 r.).....	107
Tabela 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 02.03.2018 r.)	108
Tabela 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 02.03.2018 r.)	108
Tabela 48 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 02.03.2018 r.).....	108
Tabela 49 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 02.03.2018 r.)	109
Tabela 50 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 02.03.2018 r.).....	109
Tabela 51 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 02.03.2017 r.).....	110

18. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA97

Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA98

Wykres 1 Diagram tornado dla wyników analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS
90

19. Referencje

1. Abouljoud MS, Brown KA, May E, et al. Cost-effective management of acute rejection in liver transplant recipients: a managed care perspective, *Transplantation Proceedings* 1997, 19 (1-2): 1557-1559.
2. Adams D, European Network for Ttr-Fap. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29 Suppl 1 S1-2.
3. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013, 6(2):129-39.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=1064> (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytoczne oceny technologii medycznych, sierpień 2016 r.: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8 31.
7. ATC/DDD Index 2017 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp: marzec 2018 r.)
8. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
9. Body Surface Area, <http://www.medcalc.com/body.html> (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Euthyrox N® (lewotyrosyna).
11. Charakterystyką Produktu Leczniczego Uroflow® (tolterodin).
12. Charakterystyką Produktu Leczniczego Vesicare® (solifenacyna).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortineff® (fludrokortyzon).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gutron® (midodryna).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF® (loperamid).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lotensin® (benazepryl).
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metoclopramidum Polpharma® (metoklopramid).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opacorden® (amiodaron).
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polfenon® (propafenon).
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel® (tafamidis) 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: 12.10.2017 r.
21. Charakterystyki Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma.
22. Charakterystyki Produktu Leczniczego Valcyte® (walgancyklowir).
23. Coelho T, Maia L, Da Silva A, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy, *Journal of Neurology* 2013, 260 (11): 2802-2814.
24. 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.
25. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, et al. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2017, 55:323-32.
26. Coelho T., Ines M., Conceicao, Saramago P., et all. Patient centricity: Surviving transthyretin familial amyloid polyneuropathy. 6th International Chacot-Marie Tooth and Related Neuropathy Consortium (CMTR) Meetig -8-10 Sep, Venice, Italy (poster konferencyjny).

27. Coutinho P, Lima JL, Barbosa AR. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases (W: Glenner G.G., Costa P.P., Freitas F., Amyloid and Amyloidosis, Excerpta Medica, Amsterdam 1980).
28. Dane nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę. Clinical Study Report for Protocol Fx-005. FoldRx Pharmaceuticals, Inc. 21 June 2010.
29. Egospodarka, przetargi, http://www.przetargi.egospodarka.pl/6874_Dostawa-leku-Thymoglobulina_2008_2.html (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
30. European Medicines Agency, Assessment report 2011. Vyndaqel. Tafamidis meglumine. Procedure No. EMEA/H/C/002294, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002294/WC500117838.pdf (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
31. Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, et al. Tafamidis delays neurologic progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2018 Mar;25(3):464-468.
32. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry, *Transplantation* 2004, 77(1):64-71.
33. Indeks Leków Medycyny Praktycznej, www.mp.pl, (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
34. Ines M., Coelho T, Conceicao I., et al. Treatment comparative effectiveness in rare diseases: The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy survival. *Value in Health* 2016a; 19: A577-A578.
35. Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl (ostatni dostęp: marzec 2018 r.)
36. Li H, Gundapaneni B, Schwartz J, Keohane D, Amass L (2016) Impact of baseline neurologic score on disease progression in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. International Society of Amyloidosis - XV International Symposium on Amyloidosis (ISA)(abstract # PB2) Uppsala, Sweden, July 3-7, 2016
37. List of medicinal products of rare diseases in Europe, Orphanet Report Series, Orphan Drugs collection http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
38. Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, et al. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014, S0003-9993 (14): 00441-00449.
39. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis, *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2013, 6 (6): 1011-1020
40. National Health Service, Zalecenia w sprawie leczenia hipoglikemii w Polsce http://www.nhs.uk/translationpolish/documents/hypoglycaemia_polish_final.pdf (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
41. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie. Kraków 2018 r.
42. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej tafamidisu (Vyndaqel®) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii. Kraków 2017 (praca niepublikowana).
43. NUEVOHTA. Analiza problemu decyzyjnego tafamidisu (Vyndaqel®) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii. Kraków 2017 (praca niepublikowana).
44. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (Dz.Urz.Min.Zdr.2017.13).
46. Okamoto S., Wixner J., Obayashi K. i in., Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival, *Liver Transplantation* 2009, 15 (10): 1229-1235.
47. 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.

48. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, grudzień 2016.
49. Projekt programu lekowego „LECZENIE RODZINNEJ TRANSTYRETYNOWEJ POLINEUROPATII AMYLOIDOWEJ (TTR-FAP)”.
50. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, et al. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study, *Liver Transplantation* 2002, 8 (3): 263-270.
51. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. 2017 poz. 1061).
52. 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.
53. Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P, et al. The Validity of EQ-5D US Preference Weights in Liver Transplant Candidates and Recipients. *Liver Transplantation* 2009, 15:88-95.
54. Statystyka JGP Narodowego Funduszu Zdrowia. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (ostatni dostęp: marzec 2018 r.).
55. Stewart M, Keohane D, Short S, et al. Positive Real-World Effectiveness of Tafamidis for Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *Poster presented at the XXII World Congress of Neurology (CN 2015), October 31 November 5, 2015 Santiago, Chile (poster konferencyjny)*.
56. Suhr O., Danielsson A., Holmgren G. i in., Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy, *Journal of Internal Medicine*, 1994, 235 (5): 479-485.
57. Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2014*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
58. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
59. Wilczek HE, Larsson M, Stangou AJ, et al. Liver Transplantation for Transthyretin Systemic Amyloidosis Disorders: An Updated Review From the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register (FAPWTR) 2010. *Dane dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny*.
60. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, et al. Liver Transplantation for Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP): A Single-Center Experience Over 16 years. *American Journal of Transplantation* 2007, 7:2597-604.
61. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 2012, 78 (9):637-43.
62. Zarządzenie 99/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
63. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
64. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.