

Tafamidis (*Vyndaqel*[®], kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsułek) w leczeniu rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) – odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4331.33.2018.PW_PK.9

Cel opracowania

Uzupełnienie analityków *NUEVO HTA* do raportu HTA dla tafamidisu:

- *Vyndaqel®*, kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsulek, EAN: 5909990919833 zgodnie z uwagami AOTMiT (OT.4331.33.2018.PW_PK.9).

Odniesienie do uwag AOTMiT

W przedmiotowym piśmie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych stwierdził, iż przedłożone analizy są niezgodne względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 (dalej: Rozporządzenie) w następującym zakresie:

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji:

Informacje zawarte w analizach są nieaktualne (§ 2. Rozporządzenia). W ramach analizy klinicznej nie uwzględniono następujących publikacji, które zostały opublikowane przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego, m.in.: „Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. European Journal of Neurology 25.3 (2018): 464-468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838526/#lpo=31.2500>.

Wskazana przez Agencję publikacja (*Gundapaneni 2018*) została odnaleziona na etapie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Autorzy raportu na etapie selekcji po pełnych tekstach ją wykluczyli, jako opracowanie wtórne (tj. analiza *post hoc* z dwóch badań: *Fx-005* i *Fx1A-201*). Z uwagi jednak, iż oba badania zostały włączone do raportu, autorzy analizy klinicznej przedstawili i opisali wyniki wskazanej publikacji w dyskusji (AKL, Rozdział 15, str. 145). Poniżej tekst zaczerpnięty z raportu:

Natomiast, w publikacji *Gundapaneni 2018* [1] przedstawiono analizę *post-hoc* uwzględniającą wyniki pochodzące z dwóch badań: *Fx-005* oraz *Fx1A-201* w zakresie zmiany wyniku w skali NIS-LL (tj. ocena stopnia upośledzenia niepełnosprawności kończyn dolnych wskutek neuropatii) po 12 miesiącach leczenia względem wartości początkowych. Celem niniejszej analizy było lepsze poznanie wpływu działania tafamidisu na progresję choroby (tj. polineuropatii) u pacjentów z obecnością w genie kodującym TTR mutacji innego typu niż Val30Met (*Fx1A-201*) w porównaniu do pacjentów z mutacją Val30Met (*Fx-005*). Niniejsza analiza pozwoli odpowiedzieć na pytanie, czy u pacjentów z mutacją inną niż Val30Met obserwowana będzie szybsza

progresja polineuropatii, niż u pacjentów z mutacją Val30Met. W przypadku pacjentów z mutacją inną niż Val30Met mamy do czynienia z bardziej zaawansowanym stadium TTR-FAP (wyższym wynikiem w skali NIS-LL w momencie kwalifikacji do badania) wynikającą najprawdopodobniej z dłuższego czasu trwania objawów choroby. Średnia wyjściowa liczba punktów wg NIS-LL w grupie pacjentów otrzymujących tafamidis wynosiła 8,4 pkt. (SD=11,4) w badaniu Fx-005 (mutacja Val30Met) oraz 27,6 pkt. (SD=24,7) w badaniu Fx1A-201 (mutacja inna niż Val30Met). Po 12 miesiącach leczenia ocenianą interwencją średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych wyniosła odpowiednio 1,6 (SE=0,78; p=0,0055) dla mutacji Val30Met oraz 1,62 (SE=1,43; p=0,0592) dla mutacji innej niż Val30Met. Uzyskane wyniki były prawie identyczne oraz niższe niż w grupie placebo (LSM=4,72; SE=0,77). Do oceny ww. wyników po 12 msc. wykorzystano model MMRM (ang. *mixed model repeated measurers*). Powyższe dane wskazują, że tafamidis w porównywalnym (zblizonym) stopniu wpływa na opóźnienie neurologicznej progresji choroby (tj. wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych) w populacji pacjentów z mutacją Val30Met oraz inną niż Val30Met. A zatem należy stwierdzić, iż bez względu na rodzaj występującej mutacji w genie kodującym TTR neurologiczna progresja choroby u pacjentów otrzymujących tafamidis jest podobna.

A zatem, analiza kliniczna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego była aktualna. Ponadto na prośbę Agencji, autorzy raportu przeprowadzili aktualizację strategii wyszukiwania (Załącznik 1 niniejszego dokumentu).

Aktualność przedstawionej dokumentacji (c.d.)

Dodatkowo w ramach analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie uwzględniono aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego Zarządzenia Prezesa NFZ nr 22/2018/DSOZ z dnia 14 marca 2018 w sprawie określenia warunków zawierania umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet zostały zaktualizowane o aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ oraz komunikaty DGL (Załącznik 2 niniejszego dokumentu).

II. Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet

- 1. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Autorzy analiz nie przedstawili szczegółowych założeń dotyczących szacowania kosztu punktu w ramach AOS. W związku z tym niespełniony jest również § 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia.*

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących

usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

Tabela 1 Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt = 1 PLN	[24]

2. *Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1). W ramach analizy wrażliwości nie testowano wpływu prawdopodobieństwa wykonania transplantacji wątroby na wyniki analizy. W związku z faktem, że długość leczenia tafamidem jest bezpośrednio powiązana z czasem do przeszczepienia wątroby parametr ten może mieć znaczący wpływ na wyniki AE.*

Zgodnie z uwagą analityków AOTMiT analizę wrażliwości uzupełniono o parametr dotyczący prawdopodobieństwa wykonania transplantacji wątroby (szczegóły przedstawiono w załączniku 2.3, do niniejszego uzupełnienia dołączono również zaktualizowany plik z modelem *NUEVO_AE_BIA_Vyndaqel 2018.09.24_aktualizacja.xlsm*).

III. Wskazanie źródeł danych

1. *Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów nieopublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). W analizach nie wyszczególniono źródeł danych wykorzystanych do szacowania ceny badań genetycznych.*

Ceny badań genetycznych określono na podstawie cennika Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK dla testów (badania finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kontraktu) [9]: (LGK_5_1 - Amyloidozą transtyretynową - 670 PLN, LGK_14_3 - Analiza wariantu punktowego występującego w rodzinie - 370 PLN, łączny koszt ww. testów wyniósł 1 040 PLN). Należy podkreślić, że na dzień złożenia wniosku, cennik dot. badania genetycznego pozyskano od Wnioskodawcy (nie był jeszcze podany do wiadomości publicznej). Aktualnie cennik jest już upubliczniony, a zatem ceny w analizach zostały zaktualizowane do danych upublicznionych.

- Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o aktualizację strategii wyszukiwania oraz uwzględnienia aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczeń Ministra Zdrowia i komunikatów DGL.

Na prośbę AOTMiT, autorzy raportu przeprowadzili aktualizację strategii wyszukiwania (Załącznik 1) oraz uwzględnili aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie Ministra Zdrowia i komunikaty DGL (Załącznik 2).

1 Załącznik 1 – Aktualizacja strategii wyszukiwania (AKL)

Na prośbę AOTMiT przeprowadzono aktualizację strategii wyszukiwania zgodną z metodyką przedstawioną w analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy (AKL, rozdziały 5, 6).

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.J., M.B.), w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej (M.K.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono do dn. 02.03.2018 r. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach aktualizacji raportu przeprowadzono do dn. 24.09.2018 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania obejmującej, zarówno bazy medyczne (*MEDLINE* przez *PubMed*, *EMBASE*; *Cochrane Library*), przeglądy rejestrów klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*), jak również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLIPB).

Zaktualizowane wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono do dnia 24.09.2018 r.

Tabela 2 *PUBMED* (data ostatniego wyszukiwania 24.09.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search "tafamidis" [Supplementary Concept]	55
#2	Search tafamidis	120
#3	Search "FX 1006A"	3
#4	Search "FX1006A"	120
#5	Search "FX-1006A"	3
#6	Search vyndaqel	9
#7	Search "tafamidis meglumine"	15
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	121

Tabela 3 Embase (data ostatniego wyszukiwania 24.09.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'tafamidis'/exp	386
#2	tafamidis	406
#3	'fx1006a'/exp OR fx1006a	386
#4	'fx 1006a'/exp OR 'fx 1006a'	387
#5	'tafamidis meglumine'/exp OR 'tafamidis meglumine'	386
#6	'vyndaquel'/exp OR vyndaquel	388
#7	'vyndaquel'/exp OR vyndaquel	386
#8	'fx 1006a'/exp OR 'fx 1006a'	386
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	409

Tabela 4 Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 24.09.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis (Word variations have been searched)	62
#2	FX 1006A (Word variations have been searched)	2
#3	FX1006A (Word variations have been searched)	1
#4	FX-1006A (Word variations have been searched)	2
#5	Vyndaquel (Word variations have been searched)	1
#6	tafamidis meglumine (Word variations have been searched)	8
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	64

Tabela 5 ClinicalTrials.gov (data ostatniego wyszukiwania 24.09.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis OR Vyndaquel	26

Tabela 6 EU Clinical Trials Register (data ostatniego wyszukiwania 24.09.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis OR Vyndaquel	5

Tabela 7 Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: EMA, FDA, URPLIPB (data ostatniego wyszukiwania 24.09.2018 r.)

Nazwa	Słowa kluczowe	Liczba wyników
EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>) http://www.ema.europa.eu	tafamidis OR Vyndaquel	385
FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) http://www.fda.gov/default.htm	tafamidis OR Vyndaquel	4
URPLIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych) http://www.urpl.gov.pl/	tafamidis OR Vyndaquel	1

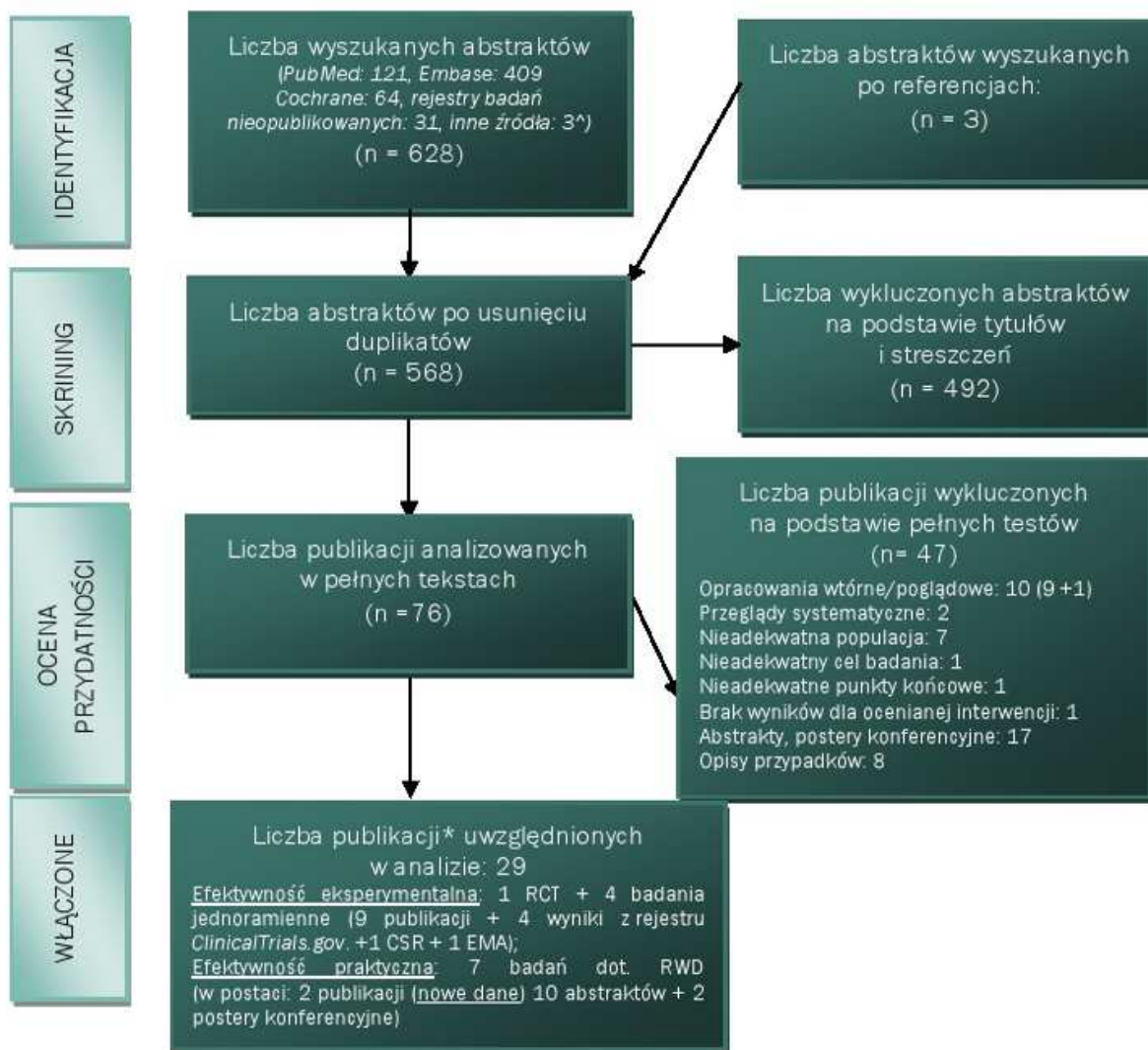
W ramach aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej we wrześniu 2018 r. odnaleziono jedynie dodatkowe dane dotyczące efektywności praktycznej tafamidisu, będące pełnotekstowymi publikacjami do włączonych badań, dostępnych na etapie pierwotnej wersji raportu w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych:

1. *Mundayat 2018: Mundayat R, Stewart M, Alvir J, Short S, Ong ML, Keohane D, Rill D, Sultan MB. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Neurol Ther. 2018 Jun;7(1):87-101. doi: 10.1007/s40120-018-0097-9* - pełnotekstowa publikacja do badania cytowanego w AKL Wnioskodawcy jako THAOS;
2. *Conceição 2018: Conceição I, Miranda B, Castro J, de Carvalho M. Hereditary amyloidosis related to transthyretin V30M: disease progression in treated and untreated patients. Eur J Neurol. 2018 Jun 20. doi: 10.1111/ene.13724* - pełnotekstowa publikacja do badania cytowanego w AKL Wnioskodawcy jako *Miranda 2017*.

Powyższe artykuły zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, a zatem na dzień złożenia wniosku AKL Wnioskodawcy spełniała wymogi Rozporządzenia w zakresie aktualności przedstawionej dokumentacji.

Informacje przedstawione w powyższych publikacjach zostaną opisane w poniższych podrozdziałach (*Mundayat 2018* - THAOS: rozdział 1.1; *Conceição 2018*: rozdział 1.2). Ponadto, autorzy AKL Wnioskodawcy zweryfikują, czy powyższe dane są zgodne z danymi prezentowanymi w pierwotnej wersji raportu, oraz czy wpływają na wnioskowanie tafamidisu we wnioskowanej populacji pacjentów z TTR-FAP.

Zaktualizowany diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono poniżej (nowe dane zostały wyszczególnione w postaci pogrubienia).



^Dane udostępnione przez Zamawiającego (CSR 2010: raport do badania Fx-005; PSUR) oraz dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępne na stronie EMA (EMA 2011)

*Lub innych źródeł danych tj. rekordy z opublikowanymi wynikami z rejestru *ClinicalTrials.gov*, raport CSR udostępniony przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej leku

Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA

Autorzy raportu na etapie analizy pełnych tekstów (w ramach niniejszej aktualizacji strategii) zidentyfikowali także publikację *Serrano 2018*:

- *Serrano D, Atzinger CB, Botteman MF. Understanding the Disease Course and Therapeutic Benefit of Tafamidis Across Real-World Studies of Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: A Proof of Concept for Integrative Data Analytic Approaches. Neurol Ther. 2018 Jun;7(1):141-154. doi: 10.1007/s40120-018-0096-x.*

Powyższą publikację wykluczono z aktualnej AKL Wnioskodawcy (powód wykluczenia: badanie wtórne; nieadekwatna populacja). Artykuł zawiera dane zbiorcze z badań eksperymentalnych (w tym RCT – Fx-005) oraz badań obserwacyjnych. Istotnym jest fakt, iż włączone do publikacji *Serrano 2018* badania obserwacyjne (*Planté-Bordeneuve 2017, Cortese 2016,*

Lozeron 2013) nie spełniały kryterium populacji i nie zostały włączone do analizy efektywności praktycznej AKL. Populacja pacjentów w ww. badaniach obserwacyjnych była szersza, niż wnioskowana, tzn. obejmująca różne stadia TTR-FAP. W badaniach włączano pacjentów w I, II i III stadium TTR-FAP (wg *Coutinho 1980* [2]).

W wyniku aktualizacji przeszukiwania rejestrów odnaleziono łącznie 31 badań. W bazie *ClinicalTrials.gov* zidentyfikowano łącznie 26 trafienia (o dwa rekordy więcej niż w ramach pierwotnej wersji wyszukiwania), a w rejestrze *www.clinicaltrialsregister.eu* odnotowano 5 rekordów (brak zmian względem wyszukiwania pierwotnego). W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych, niezakończonych oraz planowanych dla tafamidisu w leczeniu TTR-FAP w porównaniu z wybranym komparatorem oraz badań jednoramiennych. W wyniku zastosowanej aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych danych, niż te, które zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy (AKL, rozdział 17.6, str. 182-183).

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania, na stronach EMA, FDA oraz URPLIPB nie zidentyfikowano nowych, dodatkowych alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych) dotyczących stosowania tafamidisu we wnioskowanym wskazaniu.

1.1. ***Mundayat 2018 - THAOS***

W pierwotnej wersji raportu wyniki dla tafamidisu pochodzące z rejestru THAOS były opisane na podstawie abstraktu [5] oraz posteru konferencyjnego [4] (*Stewart 2015a, Stewart 2015b*) w zakresie rozdziału dotyczącego efektywności praktycznej oraz na podstawie danych z PSUR w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Rejestr THAOS jest dobrowolnym, globalnym wielośrodkowym rejestrem choroby, którego celem jest prowadzenie długoterminowego zbierania danych dla pacjentów chorych na amyloidozę transtyretynową. Program ma na celu przede wszystkim lepsze poznanie i charakterystykę naturalnego przebiegu choroby. Dostępnych jest wiele opracowań (publikacji) THAOS podejmujących różną problematykę dot. jednostki chorobowej jaką jest TTR-FAP.

Pełnotekstowa publikacja *Mundayat 2018* zawiera wyniki dotyczące efektywności praktycznej tafamidisu we wnioskowanym wskazaniu (tj. w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii) pochodzące z rejestru THAOS (*Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*). Informacje ujęte w artykule stanowią wiarygodne źródło wnioskowania na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa tafamidisu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Charakterystykę badania *Mundayat 2018* (THAOS) przedstawiono w poniższej tabeli. Badanie otrzymało 8 na 9 gwiazdek w skali NOS, co charakteryzuje je jako badanie o wysokiej wiarygodności wewnętrznej. Wiarygodność rejestru THAOS została oceniona za pomocą skali NOS i przedstawiona w rozdziale 1.3.

Tabela 8 *Mundayat 2018* (THAOS) [3]

<i>Mundayat 2018</i> (THAOS) [3]		
<p>Międzynarodowe, długoterminowe badanie obserwacyjne - rejestr THAOS. Analiza dla TAF prezentowana w publikacji <i>Mundayat 2018</i> stanowi badanie retrospektywne, kohortowe (bez randomizacji)^. Celem badania jest długoterminowa (2-letni okres obserwacji) ocena efektywności praktycznej tafamidisu względem osób nieleczonych (naturalny przebieg choroby, NPCH) w populacji dorosłych pacjentów z TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii).</p> <p>Ekstrakcja danych z rejestru THAOS miała miejsce dnia 6 stycznia 2015 r. (<i>data cut-off</i>)</p>		
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci włączeni do rejestru THAOS, mający potwierdzoną mutację w genie kodującym TTR oraz, u których objawy choroby występują w okresie wyjściowym lub po tym okresie; ▪ Pacjenci, dla których dostępne były dane dotyczące charakterystyki wyjściowej oraz co najmniej jednego wyniku dla analizowanego <i>follow-up</i>; ▪ 1. stopień (I stadium) zgodnie z kliniczną (3-stopniową) skalą TTR-FAP wg <i>Coutinho 1980</i> [2]; ▪ Leczenie tafamidisem (20 mg raz na dobę); zalecenia dotyczące dawkowania wg przepisu lekarza oraz ChPL lub wg protokołu badania klinicznego (dotyczy tylko grupy TAF); ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową typu dzikiego (<i>wild-type</i>); ▪ Pacjenci z mutacjami TTR o fenotypie kardiologicznym (tj. Val122Ile, Ile68Leu, Leu111Met i Thr60Ala); ▪ Pacjenci przyjmujący inne niż TAF leczenie TTR-FAP (tj. przeszczepienie wątroby lub diflunisal); ▪ Czas trwania choroby $\geq 8,6$ lat. 		
POPULACJA		
Dane demograficzne	TAF	NPCH**
Liczba pacjentów, N	252	252
Wiek w latach, średnia (SD)	40,36 (11,90)	40,85 (9,36)
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)	3,18 (1,87)	3,27 (1,28)
Wynik zmapowanej skali NIS-LL, średnia (SD)	8,92 (9,66)	7,57 (7,29)
Pacjenci z mutacją Val30Met, n (%)	233 (92,5)	b.d.
Pacjenci urodzeni w Portugalii, n (%)	202 (80,2)	b.d.
Wynik w skali NCS, n (%)	Wynik ogółem:	21,34 (22,84)
	Funckje odruchowe	0,78 (1,50)
	Funckje sensoryczne	1,70 (6,56)
	Funckje motoryczne	19,33 (18,46)
Wskaźnik mBMI w $\text{kg/m}^2 \times \text{g/l}$, średnia (SD)	1068,09 (248,44)	1049,71 (184,25)
Wyniki jakości życia w skala TQOL, średnia (SD)	23,44 (23,71)	22,26 (15,26)
Wynik stanu sprawności w skali Karnofsky'ego, średnia (SD)	86,39 (6,92)	85,43 (7,77)
Azot mocznikowy (BUN) we krwi, średnia (SD)	30,61 (9,71)	30,75 (6,30)
<p>Komentarz: Do daty odcięcia (tj. do dn. 6 stycznia 2015 r.) w rejestrze THAOS było 2535 pacjentów, z czego predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej analizy <i>Mundayat 2018</i> spełniało 274 pacjentów leczonych TAF oraz 255 pacjentów nieleczonych (NPCH), stanowiących grupę kontrolną po zastosowaniu odpowiedniej metody dopasowania (ang. <i>matching methodology</i>). Pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie większości parametrów</p>		

Mundayat 2018 (THAOS) [3]		
<p>charakterystyki wyjściowej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic (wyjątek: NCS-odruchowa, $p=0,018$; skala Karnofsky, $p=0,040$). Grupa otrzymująca tafamidis oraz grupa kontrolna nie różniły się pod względem wieku oraz czasu trwania choroby. A zatem można stwierdzić, że populacje wyjściowe w analizowanych grupach są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.</p>		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Tafamidis	Tafamidis (TAF) podawany zgodnie z ChPL (tj. w dawce 20 mg podawany raz dziennie w postaci doustnej) lub wg wskazań lekarza/protokołu badania.
	Leczenie towarzyszące	Brak danych.
Okres leczenia	do 24 miesięcy (2 lata); mediana follow-up dla TAF: 23,6 miesięcy oraz dla IIPCH: 21,4 miesięcy.	
METODYKA (w tym ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	III D	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
Cel badania	Celem badania THAOS (<i>Mundayat 2018</i>) była długoterminowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa tafamidisu w leczeniu dorosłych pacjentów w stadium I TTR-FAP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	
Randomizacja	Brak	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Nie dotyczy	
Wielkość próby	Brak danych	
Utrata z badania	Brak danych	
Ocena wiarygodności	8/9 gwiazdek w skali NOS: Dobór pacjentów: **** Czynniki zakłócające: * Ekspozycja: ***	
Sponsor badania	Pfizer	
Stan upublicznienia (publikacje)†	<i>Mundayat 2018 (THAOS): Mundayat R, Stewart M, Alvir J, Short S, Ong ML, Keohane D, Rill D, Sultan MB. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Neurol Ther. 2018 Jun;7(1):87-101. doi: 10.1007/s40120-018-0097-9</i>	
Identyfikatory rejestru THAOS	NCT0062875	
PUNKTY KOŃCOWE		
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana wyniku w skali NIS-LL oraz NCS (również w podskalach: odruchowa, sensoryczna, motoryczna); ▪ zmiana wyniku w skali Karnofsky'ego; ▪ zmiana wskaźnika mBMI; ▪ zmiana wyniku w skali TQOL; ▪ ocena BUN; ▪ odsetki pacjentów, którzy progresowali na wyższe stadium choroby; ▪ ocena przeżycia (ang. <i>survival rate</i>) 	
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony 	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane z rejestru THAOS dla TAF stanowią trwające, postmarketingowe badanie po wprowadzeniu produktu Vyndaqel® do obrotu (ang. *post-authorisation safety studies, PASS*); ** Dopasowana grupa kontrolna; BUN – ilości azotu mocznikowego we krwi (*blood urea nitrogen*); NCS – *Neurologic Composite Score*; b.d. – brak danych; †Dane w postaci abstraktu oraz posteru konferencyjnego uwzględniono w AKL Wnioskodawcy (Rozdział 12.1, str. 121).

Do daty odcięcia (do dn. 6 stycznia 2015 r.) w rejestrze THAOS było włączonych 2 535 pacjentów, z czego predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej analizy *Mundayat 2018* spełniało 274 pacjentów leczonych TAF oraz 255 pacjentów nieleczonych (tzw. naturalny przebieg choroby, NPCH), którzy będą stanowić grupę kontrolną po zastosowaniu odpowiedniej metody dopasowania (ang. *matching methodology*).

Do niniejszej analizy włączono pacjentów z I stadium TTR-FAP (po 252 pacjentów w grupie TAF i NPCH). Zdecydowana większość pacjentów otrzymujących TAF (leczonych) stanowili chorzy z mutacją genu Val30Met (92,5%; n=233) urodzeni w Portugalii (80,2%; n=202), płci męskiej (52%; n=131).

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej dla ocenianej technologii (grupa leczonych TAF) i grupy kontrolnej (grupa nieleczona, NPCH).

Tabela 9 Wyniki skuteczności praktycznej: TAF vs NPCH (oszacowany* wskaźnik zmian na rok); 2-letni okres obserwacji (*Mundayat 2018* – THAOS)

Parametr	TAF [N= 252]†	NPCH [N= 252]	Różnica oszacowań (SE) TAF vs NPCH	Istotność statystyczna, p
NIS-LL, SE	0,32 (0,49)	2,94 (0,37)	-2,61 (0,46)	<0,001
NCS (ogółem), SE	0,75 (1,03)	5,82 (0,75)	-5,07 (1,10)	<0,001
Podskala NCS: odruchowa, SE	0,17 (0,06)	0,33 (0,04)	-0,16 (0,07)	0,023
Podskala NCS: motoryczna, SE	0,32 (0,42)	2,65 (0,30)	-2,33 (0,41)	<0,001
Podskala NCS: sensoryczna, SE	0,53 (0,56)	2,37 (0,38)	-1,84 (0,64)	0,004
Skala jakości życia (TQOL), SE	-1,56 (0,78)	1,67 (0,46)	-3,23 (0,91)	<0,001
Skala Karnofsky, SE	-0,43 (0,31)	0,09 (0,17)	-0,53 (0,35)	0,13
Wskaźnik mBMI [kg/m ² x g/L], SE	18,21 (4,81)	18,57 (3,02)	-0,35 (5,68)	0,95
BUN, mg/dL, SE	0,94 (0,91)	4,03 (0,54)	-3,10 (1,06)	0,004

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*) *Oszacowania zostały obliczone na podstawie modeli wpływu leczenia tafamidis na wynik, skorygowanych o następujące współzmiennne: wartość podstawowa, czas obserwacji, wyjściowy wynik oceny skuteczności leczenia, płeć, wiek na początku badania, czas trwania objawów związanych z TTR-FAP na początku badania oraz interakcje (leczenie–czas). †Liczba leczonych TAF pacjentów (liczby zostały dopasowane do kontroli) w okresie wyjściowym, po 12 i 24 miesiącach wynosiły odpowiednio dla poszczególnych szacowanych parametrów: NIS-LL 203, 173, 51; NCS 175, 146, 43; NCS-oddechowa 238, 200, 73; NCS-motoryczna 227, 192, 68; NCS-sensoryczna 178, 150, 44; TQOL 189, 176, 58; skala Karnofsky 243, 206, 74; mBMI 170, 130, 47; BUN 210, 171, 56.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że:

- 2-letnia terapia tafamidisem istotnie wpłynęła na zmniejszenie progresji choroby w ocenie neurologicznej wg skali NIS-LL (p<0,001), NCS (ang. *the Neurologic Composite Score*, p<0,001) oraz w jej podskalach (dot. odruchów, czucia oraz motoryki).

- Statystycznie istotne różnice na korzyść TAF względem grupy nieleczonych uzyskano również w ocenie jakości życia wg TQOL ($p=0,001$). Brak znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano natomiast w ocenie stanu odżywiania chorego (mBMI; $p=0,95$) oraz stopniu sprawności wg Karnofsky'ego ($p=0,13$).

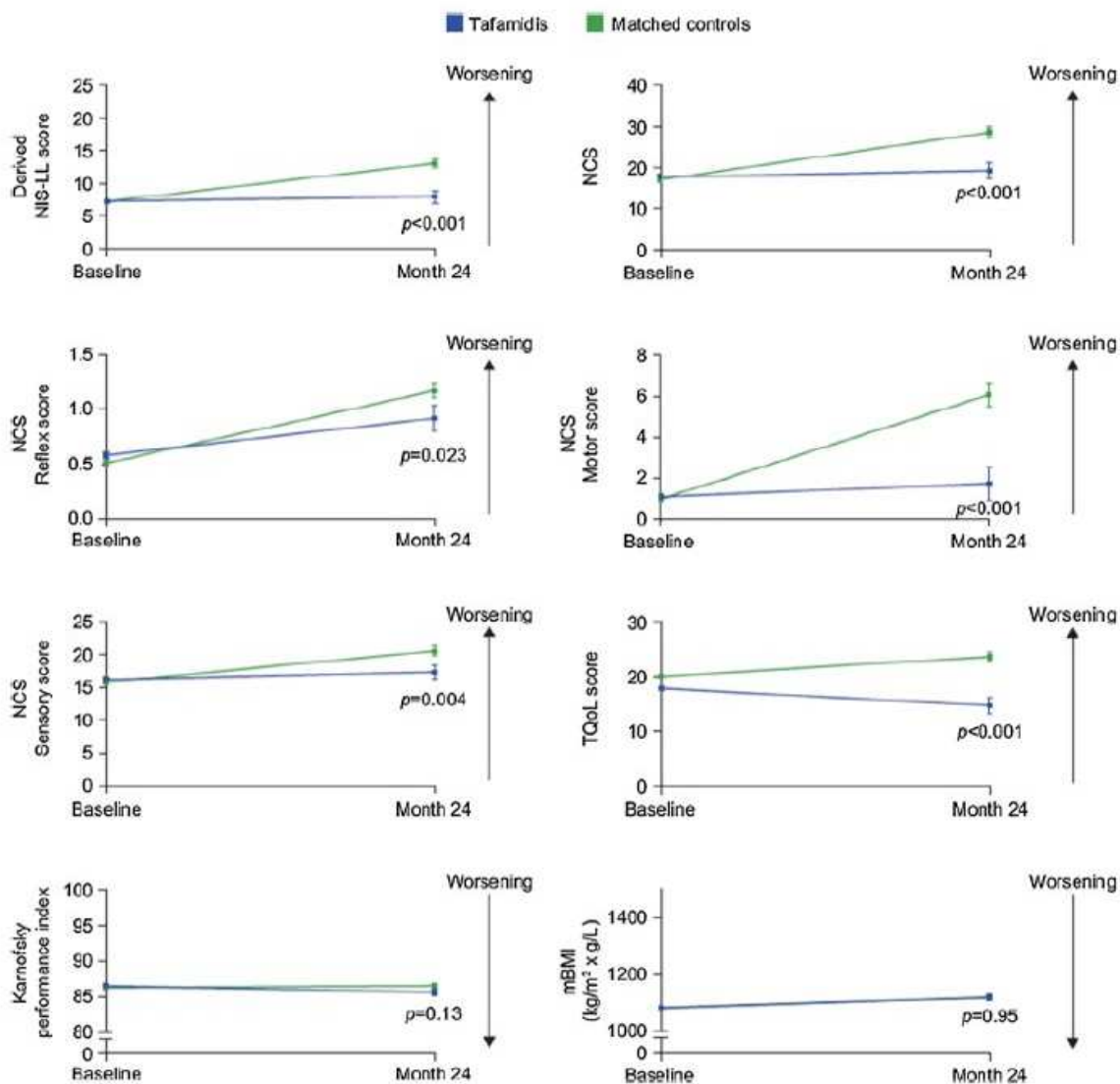


Diagram 1 Dane dotyczące skuteczności praktycznej zaczerpnięto z publikacji *Mundayat 2018* [3] (TAF vs NPCH); 2-letni okres obserwacji

Dane w pełnotekstowej publikacji *Mundayat 2018* są zbieżne w zakresie wnioskowania dot. istotności statystycznej z danymi przedstawionymi w raporcie na podstawie abstraktu i posteru konferencyjnego. Autorzy niniejszej publikacji uwzględnili dodatkowo ocenę parametru BUN (oszacowany wskaźnik zmian na rok w ocenie BUN wykazał istotność statystyczną na korzyść TAF – istotnie niższe pogorszenie w TAF, niż w NPCH; $p=0,004$).

Autorzy analizy *Mundayat 2018* wskazują, że u niewielkiej liczby pacjentów doszło do progresji choroby, tzn. przeszli z I na II stadium TTR-FAP wg *Coutinho 1980* w czasie analizowanego okresu obserwacji. W okresie wyjściowym wszyscy pacjenci byli w I stadium choroby, a po 24 miesiącach okresu obserwacji 98,6% leczonych (TAF) oraz 97,3% nieleczonych (NPCH) pacjentów nadal pozostało w tym stadium (tj. I stadium wg *Coutinho 1980*).

Nie odnotowano zgonów w grupie leczonych tj. otrzymującej TAF. Z kolei 7 zgonów stwierdzono w grupie kontrolnej. Powody zgonów w grupie NPCH były następujące: nagła śmierć z powodu arytmii serca (dwie osoby), zatrzymanie akcji serca (jedna osoba), zapalenie płuc (jedna osoba), nieznaną przyczyną (jedna osoba) i komplikacje po przeszczepieniu wątroby (dwie osoby).

Kluczowa w ocenie analizowanej jednostki chorobowej (choroba prowadząca do stopniowej niepełnosprawności oraz zgonu) jest ocena całkowitego przeżycia.

W związku z faktem, iż w grupie TAF w analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zgonów, nie można było oszacować wskaźnika przeżycia w oparciu o główny model, szacowany od okresu *baseline* z wykorzystaniem danych dla dopasowanej kohorty. Autorzy publikacji przeprowadzili, zatem 'secondary analysis' uwzględniającą wszystkich pacjentów (*unmatched*), gdzie współczynnik przeżycia był szacowany od momentu wystąpienia objawów choroby.

Oszacowany przez autorów publikacji parametr $HR_{\text{nieleczeni vs leczeni}}$ (NPCH vs TAF) dotyczący całkowitego przeżycia (z wykorzystaniem analizy *unmatched data*) wyniósł 3,95 (95% CI: 1,54; 10,14) wskazując, że zastosowanie tafamidisu istotnie ($p=0,0042$) zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych z TTR-FAP względem grupy nieleczonych (brak zgonów w grupie TAF vs 7 zgonów w grupie nieleczonych).

Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badania *Mundayat 2018* (THAOS) w ramach analizowanej populacji pacjentów (tj. z I stadium TTR-FAP) potwierdzają wysoką skuteczność zastosowanej terapii w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących zarówno jakości życia, całkowitego przeżycia, czy wpływu na progresję choroby. Powyższe wnioskowanie jest zbieżne z wnioskowaniem przedstawionym w raporcie Wnioskodawcy (AKL) na podstawie danych w postaci abstraktu/posteru.

1.2. Conceição 2018

W wyniku aktualizacji systematycznego wyszukiwania odnaleziono publikację *Conceição 2018* [6], w której opisano retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone pomiędzy 1990, a 2013 rokiem w jednym z portugalskich szpitali w populacji pacjentów z I stadium TTR-FAP (mutacja Val30Met). Omawiane badanie stanowi pełnotekstową publikację do abstraktu *Miranda 2017* przedstawionego w analizie klinicznej przygotowanej dla Wnioskodawcy (AKL, Rozdział 12, str. 117-121). Badanie otrzymało 8 na 9 gwiazdek w skali NOS co charakteryzuje je jako badanie o wysokiej wiarygodności wewnętrznej. Szczegółowe informacje zawarto w Rozdziale 1.3.

W tabeli poniżej przedstawiono metodykę badania wraz z kryteriami włączenia/wyłączenia i charakterystyką wyjściową pacjentów.

Tabela 10 Metodyka badania *Conceição 2018* [6]

<i>Conceição 2018</i>				
Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną dotyczące oceny progresji u pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową. Badanie przeprowadzone pomiędzy 1990 a 2013 rokiem w jednym z portugalskich szpitali wśród chorych z I stadium TTR-FAP (mutacja Val30Met). W badaniu uczestniczyli pacjenci nie poddani leczeniu TAF, otrzymujący TAF oraz chorzy, którzy przeszli transplantację wątroby.				
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa spowodowana obecnością mutacji Val30Met w genie kodującym TTR potwierdzona analizą molekularną; ▪ pacjenci z TTR-FAP w stadium I choroby (brak potrzeby korzystania z pomocy w poruszaniu się). 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ choroby współistniejące 				
POPULACJA				
Dane demograficzne	NPCH (nieleczeni)	TW	TAF	Wartość statystyczna p
Liczba pacjentów, N	27	25	29	-
Średni wiek w latach, (SD)	51,2 (15,8)	36,8 (7,8)	41,3 (11,1)	<0,001
Mężczyźni, n (%)	11 (40,7)	14 (56,0)	14 (48,3)	0,546
Średni czas trwania choroby, (SD)	1,8 (1,0)	2,6 (1,3)	1,8 (1,3)	0,030
Fenotyp choroby, inny niż nieneuropatyczny, n (%)	3 (13,6)	1 (4,0)	3 (10,3)	
Progresja polineuropatii w skali mPND – stopień I, n (%)	15 (68,2)	20 (80,0)	24 (82,8)	0,549
Progresja polineuropatii w skali mPND, stopień II (%)	4 (18,2)	4 (16,0)	2 (6,9)	
Skala NCS (funkcje sensoryczne), (µV), średnia, (SD)	22,9 (14,5)	33,7 (22,3)	43,5 (28,5)	0,005
Skala NCS (funkcje motoryczne), (mV), średnia, (SD)	13,7 (6,3)	15,4 (5,2)	16,0 (6,1)	0,344
Komentarz. Powyższa charakterystyka wyjściowa zawiera więcej danych, niż charakterystyka wyjściowa wyekstrahowana na podstawie abstraktu <i>Miranda 2017</i> , uzupełniając oraz podnosząc wiarygodność niniejszego badania. Ogólne wnioskowanie w zakresie charakterystyki wyjściowej z obu źródeł są zbieżne.				

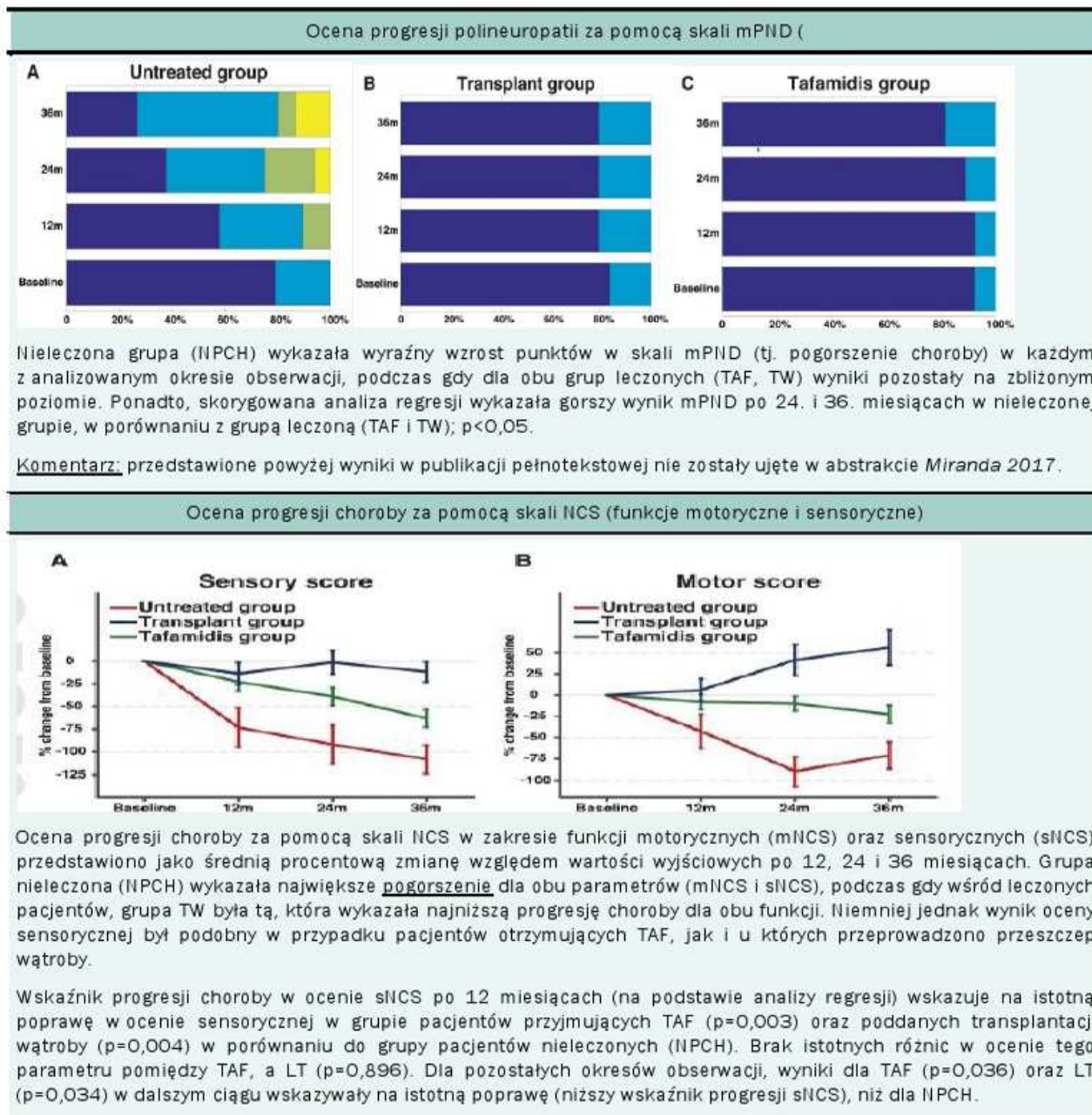
Conceição 2018	
INTERWENCJA	
Tafamidis	N=29
Transplantacja wątroby	N=25
Brak leczenia (NPCH)	N=27. Brak dostępu do terapii w trakcie trwania badania lub przeciwwskazania do terapii
Okres obserwacji	Od 1990 do 2013 roku. Ocena kliniczna po 12, 24 oraz 36 miesiącach
METODYKA (w tym ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	III D
Liczba ośrodków	1 (Portugalia)
Cel badania (hipoteza)	Celem badania <i>Conceição 2018</i> było ocena progresji choroby w 3 grupach: pacjenci otrzymujący TAF, pacjenci, którzy zostali poddani transplantacji wątroby oraz chorzy nie otrzymujący leczenia.
Randomizacja	Brak
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Brak
Analiza wyników	Nie podano na jaką liczbę pacjentów zostały przedstawione wyniki.
Utrata z badania	Nie oceniono
Ocena wiarygodności	8/9 gwiazdek w skali NOS: Dobór pacjentów: **** Czynniki zakłócające: * Ekspozycja: ***
Sponsor badania	Brak. Wsparcie: <i>Amylam Pharmaceuticals</i> , <i>IONIS Pharmaceuticals</i> oraz <i>Pfizer</i> .
Stan upublicznienia (publikacje/ inne źródła danych)	<i>Conceição I, Miranda B, Castro J, de Carvalho M. Hereditary amyloidosis related to transthyretin V30M: disease progression in treated and untreated patients. Eur J Neurol. 2018 Jun 20.</i>
Identyfikatory badania	Brak danych
PUNKTY KOŃCOWE	
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie w skali NIS, definiowana jako zwiększenie wyniku w skali NIS o mniej niż 4 punkty względem wartości początkowych; ▪ progresja polineuropatii w skali mPND (<i>modified polyneuropathy disability score</i>); ▪ ocena wystąpienia progresji neuropatii przedstawiona za pomocą zmian w funkcjach neurologicznych: motorycznych (<i>motor neurophysiological score</i>) oraz sensorycznych (<i>sensory neurophysiological score</i>).
Analiza bezpieczeństwa	Nie oceniano

mPND (the *modified polyneuropathy disability Score*), TAF - tafamidis, TW - transplantacja wątroby, NPCH – naturalny przebieg choroby (grupa nieleczona); NIS - *neuropathy impairment score*

Pacjenci z grupy nieleczonej (tj. naturalny przebieg choroby, NPCH) byli starsi, niż chorzy z grup leczonych ($p < 0,01$). Z kolei czas trwania choroby był dłuższy w grupie, u której wykonano transplantację wątroby, niż w grupie TAF ($p = 0,048$). W grupie NPCH odnotowano znacząco niższą średnią liczbę punktów skali NIS (funkcje motoryczne) w porównaniu do grupy TAF. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem płci i stopnia polineuropatii w skali mPND.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę progresji choroby za pomocą skali mPND oraz NCS (*nerve conduction studies*).

Tabela 11 Ocena skuteczności praktycznej TAF (prezentowane poniżej wykresy zaczerpnięto z publikacji *Conceição 2018* [6])



Należy podkreślić, iż odpowiedź na leczenie w skali NIS w grupie TAF była wysoka i zbliżona do danych z badań klinicznych (eksperymentalnych). Odpowiedź na leczenie w skali NIS uzyskało 58,6% pacjentów ($n=17$) z grupy leczonej tafamidisem.

Ponadto, autorzy badania wskazują, że w grupie NPCH u 5 pacjentów (18,5%) wystąpiła progresja do II stadium TTR-FAP w czasie analizowanego

okresu obserwacji (2 pacjentów w 12 msc, 2 w 24 msc oraz 1 w 36 msc). Z kolei wszyscy pacjenci z grup leczonych (TAF, LT) w czasie 3-letniego okresu obserwacji pozostali w I stadium choroby.

Wyniki uzyskane w czasie 3-letniego okresu obserwacji (zmiany względem wartości wyjściowych na podstawie analizy regresji) wskazują na istotną poprawę w ocenie mPND, motorycznej i sensorycznej w grupie pacjentów przyjmujących TAF oraz poddanych transplantacji wątroby w porównaniu do grupy pacjentów nieleczonych (NPCH). Zastosowanie tafamidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w I stadium objawowej polineuropatii wykazuje pozytywny efekt w zakresie opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Powyższe wnioskowanie jest zbieżne z wnioskowaniem przedstawionym w raporcie Wnioskodawcy (AKL) na podstawie danych z abstraktu *Miranda 2017*.

1.3. Ocena wiarygodności wg NOS

Tabela 12 Ocena badań (*Mundayat 2018* - THAOS, *Conceição 2018*) za pomocą skali NOS (max: 9 gwiazdek)

Pytanie		<i>Mundayat 2018</i> - THAOS	<i>Conceição 2018</i>	
Dobór pacjentów	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?			
	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, <u>odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej</u>)	*	*	
	b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów			
	c. brak opisu			
	Reprezentatywność grupy klinicznej			
	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*	*	
	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona			
	Dobór pacjentów do grupy kontrolnej			
	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*		
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka (<u>szpitala</u>), co pacjenci w grupie badanej		*	
	c. brak opisu			

	Pytanie	Mundayat 2018 - THAOS	Conceição 2018
	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?		
	a. brak choroby w wywiadzie	*brak leczenia	*brak leczenia, transplantacja wątroby
	b. brak opisu		
Czynniki zakłócające	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy		
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)	* TTR-FAP	* TTR-FAP (mutacja Val30Met)
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników		
Ekspozycja	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?		
	a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy		
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia		
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna		
	e. brak opisu		
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?		
	a. tak	*	*
	b. nie		
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?		
	a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach		
b. brak opisu			
c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	*	*	

2 Załącznik 2 - Aktualizacja danych (AE i BIA)

2.1. Aktualizacja strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach medycznych MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Cochrane Library zamieszczono w załączniku 1 (strategia wyszukiwania w AKL obejmowała również wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla tafamidisu). Poniżej przedstawiono aktualizację wyszukiwania przeprowadzoną w:

- Center for Review and Dissemination (CRD),
- Cost-Effectiveness Analysis Registry,
- NIHR (National Institute for Health Research).

Tabela 13 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 25.09.2018 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*	26 505
#8	#6 AND #7	0

Tabela 14 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 25.09.2018 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 15 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 25.09.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tafamidis	0

W wyniku aktualizacji przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dla tafamidisu stosowanego w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii.

2.2. Aktualizacja Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczeń MZ i komunikatów DGL

Na prośbę AOTMiT zaktualizowano wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia o aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ [10, 11, 12], Obwieszczenie MZ [14] i komunikaty DGL [13].

2.3. Analiza ekonomiczna

Zaktualizowane kosztowe dane wejściowe do modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Zestawienie parametrów modelu - podsumowanie wejściowych danych kosztowych

Parametr	Wartość - perspektywa wspólna	Wartość - perspektywa płatnika publicznego	Źródło
Koszt leczenia objawowego w stadium I	3 111,19 PLN	3 007,81 PLN	Obwieszczenie MZ [14], bazy leków i przetargów [15, 16]
Koszt leczenia objawowego w stadium II	3 111,19 PLN	3 007,81 PLN	
Koszt leczenia objawowego w stadium III	1 936,97 PLN	1 841,70 PLN	
Koszt leczenia tafamidsem w stadium I *	██████████	██████████	
Koszt leczenia tafamidsem w stadium II*	██████████	██████████	
Koszt leczenia tafamidsem w stadium III*	██████████	██████████	
Koszt leczenia objawowego w stadium I po przeszczepie	3 111,19 PLN	3 007,81 PLN	
Koszt leczenia objawowego w stadium II po przeszczepie	3 111,19 PLN	3 007,81 PLN	
Koszt leczenia objawowego w stadium III po przeszczepie	1 936,97 PLN	1 841,70 PLN	
Cena zbytu netto Vyndaqel®	██████████	██████████	Dane dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny, RSS
Cena zbytu netto Vyndaqel® z RSS	██████████	██████████	

Parametr	Wartość - perspektywa wspólna	Wartość - perspektywa płatnika publicznego	Źródło
Koszt przeszczepienia wątroby	204 476,00 PLN	204 476,00 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ [10, 11, 12], statystyka JGP [17], Obwieszczenie MZ [14]
Koszt w 1. roku po przeszczepie	33 422,22 PLN	33 311,28 PLN	
Koszt w kolejnych latach po przeszczepie	33 166,81 PLN	33 063,13 PLN	

* z wyłączeniem kosztu leku Vyndaqel®

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 17 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 18 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	49 226	18 690	50 461	19 332
Koszt leczenia w stadium II	2 584	3 189	2 673	3 299
Koszt leczenia w stadium III	2 939	3 801	3 091	3 998
Koszt tafamidisu, RSS	■	■	■	■
Koszt tafamidisu, bez RSS	■	■	■	■
Koszt przeszczepu	501 471	481 633	502 724	482 837

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Koszt leczenia w stadium I po przeszczepie	36 173	34 735	37 417	35 929
Koszt leczenia w stadium II po przeszczepie	0	0	0	0
Koszt leczenia w stadium III po przeszczepie	0	0	0	0
Koszt całkowity, RSS	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity, bez RSS	████████	████████	████████	████████

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.



Analiza wrażliwości

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

Dodatkowo uwzględniono prawdopodobieństwo wykonania transplantacji wątroby na wyniki analizy (zgodnie z uwagami AOTMiT). Z uwagi na brak danych dla polskiej populacji w analizie podstawowej prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu wątroby ustalono na drodze konsultacji z ekspertami medycznymi (█). Obydwu ekspertów jednomyślnie określiło prawdopodobieństwo wystąpienia przeszczepu dla polskich pacjentów z TTR-FAP. W celu przetestowania powyższego parametru poszukiwano informacji w badaniach dotyczących efektywności praktycznej (w badaniach eksperymentalnych powyższe dane nie odzwierciedlałyby rzeczywistej praktyki). W publikacji Adams 2015 [20] (efektywność praktyczna): u 11/23 pacjentów (48%), u których nastąpiło pogorszenie objawów przeprowadzono transplantacje wątroby. Powyższą wartość wykorzystano w analizie wrażliwości. Należy jednak podkreślić, iż dane przedstawione dla populacji francuskiej mają niską wiarygodność wewnętrzną względem populacji polskiej.

Tabela 20 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, Rozporządzenie MZ	Wytyczne AOTMiT, Rozporządzenie MZ
		0,0%/0,0%		
		5,0%/0,0%		
Koszt leczenia objawowego w stadium I (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	3 111,19 PLN/ 3 007,81 PLN	0,00 PLN/0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	Obwieszczenie MZ [14], bazy leków i przetargów [15, 16]
		43 556,59 PLN/ 42 09,35 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium II (perspektywa	3 111,19 PLN/ 3 007,81 PLN	0,00 PLN/ 0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	

Parametr	Wartość/złożenie		Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
wspólna/płatnika publicznego)		43 556,59 PLN/ 42 109,35 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium III (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	1 936,97 PLN/ 1 841,70 PLN	0,00 PLN/ 0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		27 117,60 PLN/ 25 783,82 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium I po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	3 111,19 PLN/ 3 007,81 PLN	0,00 PLN/ 0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		43 556,59 PLN/ 42 09,35 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium II po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	3 111,19 PLN/ 3 007,81 PLN	0,00 PLN/ 0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		43 556,59 PLN/ 42 109,35 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt leczenia objawowego w stadium III po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)	1 936,97 PLN/ 1 841,70 PLN	0,00 PLN/ 0,00 PLN	Brak kosztów leczenia objawów	
		27 117,60 PLN/ 25 783,82 PLN	Suma wszystkich kosztów leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium I (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)			Tylko koszt diagnostyki i monitorowania;	
			Koszt diagnostyki i monitorowania i maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium II (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)			Tylko koszt diagnostyki i monitorowania	
			Koszt diagnostyki i monitorowania i maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium III (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)			Tylko koszt diagnostyki i monitorowania	
			Koszt diagnostyki i monitorowania i maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium I po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)			Brak kosztów	Zarządzenia Prezesa NFZ [10, 11, 12], statystyka JGP [17]
			Maks. koszt leczenia objawowego	
Koszt terapii tafamidem w stadium II po przeszczepie (perspektywa wspólna/płatnika publicznego)			Brak kosztów	Zarządzenia Prezesa NFZ [10, 11, 12], statystyka JGP [17]
			Maks. koszt leczenia objawowego	

Parametr	Wartość/zakożenie		Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
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 [10, 11, 12], statystyka JGP [17]
		227 785,00 PLN	Świadczenie 5.54.01.0000004	
Użyteczność w stadium I – leczenie objawowe/tafamidis	[REDACTED]	[REDACTED]	Wartość dla Portugalii	Rejestr <i>THAOS</i>
		[REDACTED]	Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium II – leczenie objawowe/tafamidis	[REDACTED]	[REDACTED]	Wartość dla Portugalii	
		[REDACTED]	Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium III – leczenie objawowe/tafamidis	[REDACTED]	[REDACTED]	Wartość dla Portugalii	
		[REDACTED]	Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis	[REDACTED]	[REDACTED]	Wartość dla Portugalii	
		[REDACTED]	Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium II po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis	[REDACTED]	[REDACTED]	Wartość dla Portugalii	Rejestr <i>THAOS</i>
		[REDACTED]	Wartość dla Szwecji	
Użyteczność w stadium III po przeszczepie – leczenie objawowe/tafamidis	[REDACTED]	[REDACTED]	Wartość dla Portugalii	
		[REDACTED]	Wartość dla Szwecji	
Wartość początkowa w skali NIS-LL – leczenie objawowe/tafamidis	8,40	6,98	dolny 95% CI	<i>Coelho</i> 2012 [18]
		9,83	górnny 95% CI	
Progresja w skali NIS-LL w stadium I po przeszczepie	[REDACTED]	[REDACTED]	dolny 95% CI	Rejestr <i>THAOS</i>

Parametr	Wartość/zakożenie		Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
		■	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	
Prawdopodobieństwo wykonania transplantacji wątroby w grupie tafamidisu	■	0,48	Wartość dla Francji	Adams 2015 [20]

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące scenariusze:

- horyzont czasowy analizy – równy horyzontowi z referencyjnego badania klinicznego *Fx-005 (Coelho [18])*, tj. 18 miesięcy,
- przeżycie pacjentów bez przeszczepu wątroby – na podstawie badania *Yamashita 2012 [19]*,
- 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.

Tabela 21 Wyniki analizy wrażliwości - koszty, efekty, perspektywa płatnika publicznego

Parametr	[Redacted]						QALY tafamidis		QALY leczenie objawowe	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby w grupie tafamidisu w stadium I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	10,98	8,48	8,48
Stopa dyskontowa dla kosztów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność w stadium I - tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	10,34	11,95	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium I - tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	10,59	11,91	8,48	8,48
Stopa dyskontowa dla efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	17,73	10,12	12,52	7,44
Użyteczność w stadium III - leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	7,89	9,10
Użyteczność w stadium III - tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,23	12,23	8,48	8,48
Użyteczność w stadium I po przeszczepie - leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	7,39	8,66
Użyteczność w stadium I - leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	7,80	8,60
Koszt leczenia objawowego stadium I - tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I - tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I - leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium I - leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS

(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[Redacted]						QALY tafamidis		QALY leczenie objawowe	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
Użyteczność w stadium II - tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,53	11,78	8,48	8,48
Wartość bazowa NIS-LL – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,93	11,48	8,48	8,48
Użyteczność w stadium II – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,30	8,54
Wartość bazowa NIS-LL – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,55	8,44
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium III – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczeplu – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczeplu – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczeplu stadium I – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS (VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIEJ, 20 MG, 30 KAPSUŁEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[Redacted]						QALY tafamidis		QALY leczenie objawowe	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium III – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium II – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium III – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPLENIEŃIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS

(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIEJ, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	QALY tafamidis						QALY leczenie objawowe			
							Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium II – tafamidis, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium III – tafamidis, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczepu – leczenie objawowe, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczepu – tafamidis, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium III – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium I – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium II – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium III – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium III – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium II – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium III – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS
 (VYNDAREL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Tabela 22 Wyniki analizy wrażliwości - koszty, efekty, perspektywa wspólna

Parametr	[Bar chart showing sensitivity analysis results]						QALY tafamidis		QALY leczenie objawowe	
	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby w grupie tafamidisu w stadium I	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	10,98	8,48	8,48
Stopa dyskontowa dla kosztów	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność w stadium I - tafamidis	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	10,34	11,95	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium I – tafamidis	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	10,59	11,91	8,48	8,48
Stopa dyskontowa dla efektów	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	17,73	10,12	12,52	7,44
Użyteczność w stadium III – leczenie objawowe	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	7,89	9,10
Użyteczność w stadium III - tafamidis	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,23	12,23	8,48	8,48
Użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	7,39	8,66
Użyteczność w stadium I – leczenie objawowe	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	7,80	8,60
Koszt leczenia objawowego stadium I – tafamidis, płatnik publiczny	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – tafamidis, płatnik publiczny	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS

(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[Redacted]						QALY tafamidis		QALY leczenie objawowe	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
Użyteczność w stadium II - tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,53	11,78	8,48	8,48
Wartość bazowa NIS-LL – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,93	11,48	8,48	8,48
Użyteczność w stadium II – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,30	8,54
Wartość bazowa NIS-LL – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,55	8,44
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium III – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczepu – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczepu – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium I – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPLENIEŃIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS
(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSUŁEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[Redacted]						QALY tafamidis		QALY leczenie objawowe	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium II – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium III – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium II – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium II – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium III – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium I – tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS

(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSUŁEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	QALY tafamidis						QALY leczenie objawowe			
							Dolna wartość	Górna wartość	Dolna wartość	Górna wartość
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium II – tafamidis, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium III – tafamidis, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczepu – leczenie objawowe, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Koszt przeszczepu – tafamidis, płatnik							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium III – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium I – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium II – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium III – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium III – leczenie objawowe							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium II – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48
Użyteczność po przeszczepie stadium III – tafamidis							11,72	11,72	8,48	8,48

UZUPLENNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS
(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Tabela 23 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]
Prawdopodobieństwo wykonania transplantacji wątroby w grupie tafamidisu w stadium I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Stopa dyskontowa dla kosztów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność w stadium I - tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność po przeszczepie stadium I – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Stopa dyskontowa dla efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność w stadium III – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność w stadium III - tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność w stadium I – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium I – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS (VYNDADEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
publiczny														
Użyteczność w stadium II – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wartość bazowa NIS-LL – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność w stadium II – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wartość bazowa NIS-LL – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium III – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium II – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt przeszczepu – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt przeszczepu – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium I – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS
(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSUŁEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[REDACTED]									
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie objawowe, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium II – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium III – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium II – leczenie objawowe, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium III – leczenie objawowe, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie tafamidis, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie tafamidis, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie tafamidis, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium II – tafamidis, płatnik publiczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium III – tafamidis, płatnik publiczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepleniu stadium I – tafamidis, płatnik	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS (VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium II – tafamidis, platnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium III – tafamidis, platnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt przeszczepu – leczenie objawowe, platnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt przeszczepu – tafamidis, platnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium III – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium I – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium II – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresa NIS-LL po przeszczepie stadium III – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność po przeszczepie stadium II – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność po przeszczepie stadium III – leczenie objawowe	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność po przeszczepie stadium II – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność po przeszczepie stadium III – tafamidis	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS
(VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości - ICUR, cena progowa, perspektywa wspólna

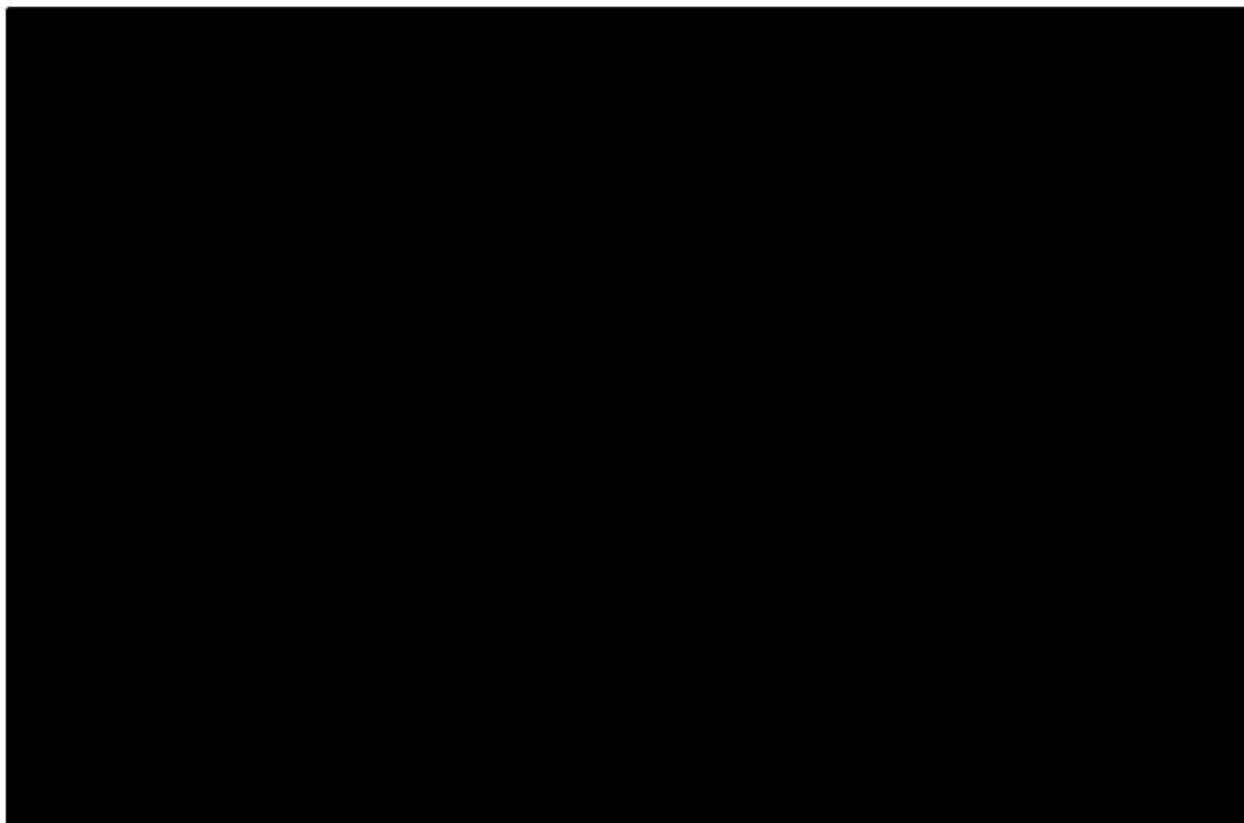
Parametr	Wariant 1		Wariant 2		Wariant 3		Wariant 4		Wariant 5	
	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Prawdopodobieństwo wykonania transplantacji wątroby w grupie tafamidisu w stadium I	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stadium I - tafamidis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność po przeszczepie stadium I – tafamidis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stadium III – leczenie objawowe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stadium III - tafamidis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stadium I po przeszczepie – leczenie objawowe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stadium I – leczenie objawowe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego stadium I – tafamidis, płatnik publiczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – tafamidis, płatnik publiczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego po przeszczepie stadium I – leczenie objawowe, płatnik publiczny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie objawowe, płatnik	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS (VYNDADEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	[Redacted]									
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium II – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium III – leczenie objawowe, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium I – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium II – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium III – leczenie objawowe, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium I – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium II – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego stadium III – leczenie tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium II – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium III – tafamidis, płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia objawowego po przeszczeniu stadium I – tafamidis, płatnik	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS (VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

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* [18]).

Tabela 25 Wyniki analizy w horyzoncie badania *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [18])

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

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
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]	1,13		1,11	
Efekt inkrementalny [QALY]	0,02			
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 w horyzoncie referencyjnego badania klinicznego *Fx-005* (publikacja *Coelho 2012* [18]) 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,

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej z uwzględnionych danych dotyczących przeżycia na podstawie badania *Yamashita 2012* [19].

2.4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Aktualne wydatki

Aktualne wydatki płatnika publicznego, związane z leczeniem populacji docelowej (dorośli chorzy na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii) oszacowano biorąc pod uwagę liczbę osób zdiagnozowanych, z objawami choroby, wskazaną przez ekspertów klinicznych (██████████). Obecnie grupa ta przyjmuje jedynie leczenie objawowe, którego koszt oszacowano na 18,0 tys. PLN (6,0 tys. PLN – 45,1 tys. PLN). U części pacjentów z analizowanej populacji (██████████) wykonany zostanie przeszczep, którego koszt wynosi 241,0 tys. PLN. Pacjenci, u których został wykonany przeszczep generują dodatkowo koszt leczenia immunosupresyjnego w kolejnych latach po przeszczepie, który wynosi 6,4 tys. PLN rocznie.

Obecnie tafamidis nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem równy 0 PLN.

Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2019-2020, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2019 r. Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych oraz jako procentowa zmiana względem scenariusza istniejącego.

Przedstawiono wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego, uwzględniającego realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego.

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 28 Zestawienie wydatków w całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego; z oraz bez uwzględnienia RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt leku Vyn dage/9* z RSS	■	■	■	■	■	■
Koszt leku Vyn dage/9* bez RSS	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego	24 062,49	20 749,23	24 062,49	20 749,23	0,00	0,00
Koszt diagno styki i monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszt przeszczepu	0,00	481 942,91	0,00	481 942,91	0,00	0,00
Całkowite wydatki z RSS	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki bez RSS	■	■	■	■	■	■
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego z RSS					■	■
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego bez RSS					■	■

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED]. W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie równym odpowiednio [REDACTED].

W przypadku wprowadzenia refundacji tafamidisu (leku Vyndaqel®, 20 mg) w ramach programu lekowego od stycznia 2019 r., wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [REDACTED].

[REDACTED] Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji tafamidisu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych, zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej dla analizy podstawowej. Uwzględniono następujące scenariusze:

- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 29 Zestawienie wydatków w całościowych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego - scenariusz minimalny; z oraz bez uwzględnienia RSS

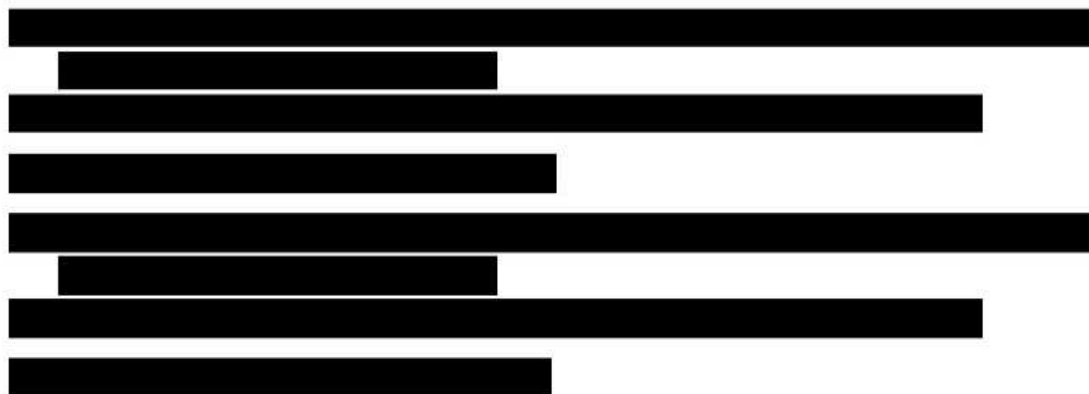
Parametr	Scenariusz „istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt leku Vyn dage/®* z RSS	█	█	█	█	█	█
Koszt leku Vyn dage/®* bez RSS	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia objawowego	6 015,62	4 149,85	6 015,62	4 149,85	0,00	0,00
Koszt diagnostyki i monitorowania	█	█	█	█	█	█
Koszt przeszczepu	0,00	120 485,73	0,00	120 485,73	0,00	0,00
Całkowite wydatki z RSS	█	█	█	█	█	█
Całkowite wydatki bez RSS	█	█	█	█	█	█
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego z RSS						
					█	█
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego bez RSS						
					█	█

Tabela 30 Zestawienie wydatków w całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego - scenariusz maksymalny, z oraz bez uwzględnienia RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt leku VynDAQe [®] * z RSS	■	■	■	■	■	■
Koszt leku VynDAQe [®] * bez RSS	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego	51 132,78	39 423,55	51 132,78	39 423,55	0,00	0,00
Koszt diagnostyki i monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszt przeszczepu	0,00	1 024 128,68	0,00	1 024 128,68	0,00	0,00
Całkowite wydatki z RSS	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki bez RSS	■	■	■	■	■	■
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego z RSS	■					
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego bez RSS	■					

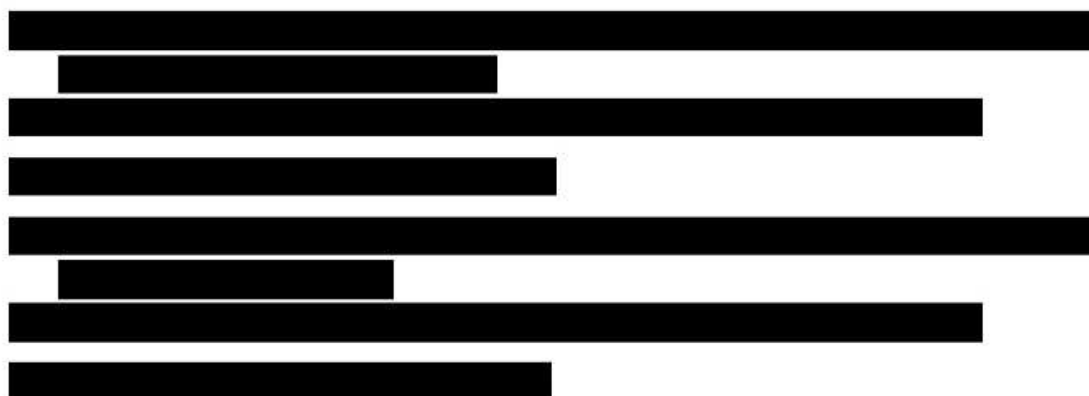
Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ w latach analizy prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:



Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ w latach analizy prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:



Analiza scenariuszy skrajnych

Założenia

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 31 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Chorzy kontynuujący leczenie	■	■	Opinia ekspertów klinicznych
Liczba nowych rozpoznań rocznie	■	■	Opinia ekspertów klinicznych

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu	■	■	Opinia ekspertów klinicznych; w ramach analizy wrażliwości przyjęto maksymalny możliwy zakres
Czas do przeszczepu	1 rok	Min: 0,5 roku Max: 2 lata lub więcej	Opinia ekspertów w ramach analizy podstawowej; w ramach analizy wrażliwości dane Poltransplant oraz [21]
Odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP	■	Min: 47,5% Max: 83,9%	Na podstawie [22, 23]
Koszt leczenia objawowego (1 rok) (PLN)	6 015,62	Min: 0,0 Max: 42 109,35	W ramach analizy podstawowej średnia z kosztów leczenia poszczególnych objawów, w ramach analizy wrażliwości, wartość maksymalna – suma; w ramach analizy wrażliwości, wartość minimalna – brak kosztów leczenia

Wyniki

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków z analizy podstawowej. Zmianę inkrementalnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przekraczającą 5% w stosunku do wartości z analizy podstawowej, zaobserwowano w przypadku zmiany (por. tabela poniżej):

- liczby nowodiagnostowanych pacjentów co roku,
- odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu (dotyczy roku 2. analizy),
- czasu do przeszczepu,
- odsetka pacjentów w stadium I TTR-FAP.

Tabela 32 Zestawienie wydatków w inkrementalnych - analiza wrażliwości: z uwzględnieniem RSS

Parametr	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		X		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Wartość z analizy podstawowej	I	I	I																	I	I
Chorzy kontynuujący leczenie																					
Liczba nowych rozpoznanych rocznie																					
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu																					
Czas do przeszczepu																					
Odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP																					
Koszt leczenia																					

UZUPLENNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS (VYNDAQEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

Parametr	I		II		III		IV		V		VI	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Czas do przeszczepu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odszetek pacjentów w stadium I TTR-FAP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego (1. rok)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia objawowego (2. rok)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

UZUPŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: TAFAMIDIS (VYNDAGEL®, KAPSUŁKI MIĘKIE, 20 MG, 30 KAPSULEK) W LECZENIU TTR-FAP

3 Piśmiennictwo

1. Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2018 Mar;25(3):464-468.
2. Coutinho P, da Silva AM, Lima JL, Barbosa AR. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, e Costa PP, de Freitas AF, eds. *Amyloid and Amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1980:88-98.
3. Mundayat R, Stewart M, Alvir J, Short S, Ong ML, Keohane D, Rill D, Sultan MB. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Neurol Ther.* 2018 Jun;7(1):87-101. doi: 10.1007/s40120-018-0097-9.
4. Stewart M, Short S., Alvir J. Positive real-world effectiveness of tafamidis for delaying disease progression in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Poster presented at the XXII World Congress of Neurology (CIN 2015), October 31 November 5, 2015 Santiago, Chile (poster konferencyjny).
5. Stewart M., Keohane D., Short S., et al. Positive real-world effectiveness of tafamidis for delaying disease progression in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10 Supplement 1.
6. Conceição I, Miranda B, Castro J, de Carvalho M. Hereditary amyloidosis related to transthyretin V30M: disease progression in treated and untreated patients. *Eur J Neurol.* 2018 Jun 20. doi: 10.1111/ene.13724.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
8. 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.
9. Cennik Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK: http://uck.pl/content/download/2018/05/Laboratorium-Genetyki-Klinicznej_cennik_zew_20180516.pdf
10. ZARZĄDZENIE Nr 66/2018/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
11. ZARZĄDZENIE Nr 64/2018/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
12. ZARZĄDZENIE Nr 87/2018/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
13. Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl (wartość refundacji cen leków według kodów EAN (czerwiec 2018).)
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
15. Egospodarka, przetargi, http://www.przetargi.egospodarka.pl/6874_Dostawa-leku-Thymoglobulina_2008_2.html (ostatni dostęp: wrzesień 2018 r.).
16. Indeks Leków Medycyny Praktycznej, www.mp.pl, (ostatni dostęp: 24.09.2018 r.).
17. Statystyka JGP Narodowego Funduszu Zdrowia, 2017. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (ostatni dostęp: 24.09.2018 r.).

-
18. 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.
 19. 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.
 20. Adams D, Theaudin M., Lozeron P., et al. Management of stage 1 TTR FAP: French experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10 Supplement 1.
 21. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*, 2015, 99(9):1847-54.
 22. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, et al. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2017, 55:323-32.
 23. Reines JB, Vera TR, Martin MU, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llatzer Hospital descriptive study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:29.
 24. ZARZĄDZENIE Nr 62/2017/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna