



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego:
„Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii
amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.33.2018

Data ukończenia: 25.10.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o. o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
IAgencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	ang. <i>Neuropsychological Impairment Scale</i>
NIS-LL/UL	ang. Neuropathy Impairment Scale – Lower Limbs/Upper Limbs (podskala skali NIS służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii w kończynach dolnych/ górnych)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
P-CTH	schematy oparte na pochodnych platyny (ang. <i>platin based chemotherapy</i>)

PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RNA	Kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
TAF	Tafamidis
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTR	Transtyretyna
TTR-FAP	Rodzinna polineuropatia amyloidowa TTR
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
4.3. Komentarz Agencji	68
5. Ocena analizy ekonomicznej	72
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	72
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	75
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	77
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	77
5.2.2. Wyniki analizy progowej	77
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	78
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	80
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	81
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	81
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	81
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	82
5.4. Komentarz Agencji	82
6. Ocena analizy wpływu na budżet	84
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	84
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	86
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy wnioskodawcy	88
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	90
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	91
6.4.	Komentarz Agencji	91
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	95
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	96
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	97
11.	Kluczowe informacje i wnioski	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	102
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	103
14.	Źródła	104
15.	Załączniki	106

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.08.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.744.2018.14.IS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vyndaqel (tafamidis)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
- Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990919833

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)”.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.08.2018 r., znak PLR.4600.744.2018.14.IS (data wpływu do AOTMiT 21.08.2018) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990919833,

w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.09.2018 r., znak OT.4331.33.2018.PW_PK.9 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.10.2018 r. pismem z dnia 10.10.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Analiza kliniczna: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Analiza ekonomiczna: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Analiza wpływu na budżet: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Analiza racjonalizacyjna: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- „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”

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsulek, EAN: 5909990919833
Kod ATC	N07XX08
Substancja czynna	Tafamidis
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)”
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z transtyretynową polineuropatią amyloidową. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg doustnie, raz na dobę. Jeśli po podaniu produktu leczniczego wystąpią wymioty, w których stwierdzono obecność nienaruszonej kapsułki produktu Vyndaqel, należy zastosować, o ile to możliwe, dodatkową dawkę produktu Vyndaqel. Jeśli nie stwierdzono obecności kapsułki, nie ma konieczności stosowania dodatkowej dawki. Kolejną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć następnego dnia o wyznaczonej porze
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Megluminian tafamidisu jest specyficznym stabilizatorem transtyretyny.

Źródło: ChPL Vyndaqel

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 listopada 2011 r. EMA (pierwsze pozwolenie) 22 lipca 2016 r. EMA (przedłużenie pozwolenia)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Vyndaqel jest wskazany w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.
Status leku sierociego	TAK
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Vyndaqel

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vyndaqel (tafamidis) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: Adams 2014

Rodzinna amyloidoza transtyretynowa jest to rzadka, uwarunkowana genetycznie choroba, spowodowana przez odkładanie się nieprawidłowej substancji- amyloidu- w organizmie chorego. Złogi te zaburzają prawidłową funkcję wielu tkanek i narządów, mogąc powodować jednocześnie wiele różnorodnych objawów. Najczęstszymi postaciami tej choroby jest TTR- FAP, czyli rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa, z dominującymi objawami uszkodzenia obwodowego układu nerwowego oraz rodzinna kardiomiopatia amyloidowa z dominującym zajęciem serca. Najczęściej jednak obie te postacie współistnieją u jednego pacjenta, a dodatkowo do obrazu dołączają się objawy uszkodzenia innych narządów.

Źródło: <http://amyloidoza-ttr.pl/4.htm>

Amyloidoza to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem.

Źródło: Szczeklik 2017

Wrodzone neuropatie to najczęstsze choroby układu nerwowego spowodowane mutacjami pojedynczych genów. Stanowią 50-70% wszystkich polineuropatii u dzieci. Przebieg choroby bywa różny, ale zwykle jest stosunkowo łagodny, powoli postępujący. Większość pacjentów prowadzi normalne życie. Wrodzone neuropatie mogą być dominującym objawem choroby uwarunkowanej genetycznie lub tylko jednym z elementów złożonego obrazu klinicznego, jak to ma miejsce w chorobach spichrzeniowych, wrodzonych defektach syntezy apolipoprotein lub we wrodzonych ataksjach rdzeniowo-mózdkowych.

Źródło: Stępień 2014

W literaturze występuje kilka nazw skrótów dla rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej, w tym TTR-FAP (ang. transthyretin familial amyloid polyneuropathy), ATTR (ang. TTR-related amyloidosis) i FAP (ang. familial amyloid polyneuropathy).

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- E – Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemian metabolicznych
 - M85 – Amyloidoza [skrobiawica]
 - ◆ **E85.1 – Amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna (Polineuropatia amyloidowa – portugalska)**

Amyloidozy dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Tabela 5. Klasyfikacja amyloidozy

Nazwa	Budowa włókien	Manifestacja kliniczna
Amyloidoza układowa		
AL	Łańcuchy lekkie immunoglobulin (κ lub λ)	Amyloidoza pierwotna – należy do gammapatii monoklonalnych
AA	Amyloid A	Amyloidoza wtórna (reaktywna) – rodzinna gorączka śródziemnomorska, RZS, spondyloartropatie, przewlekłe zakażenia
ATTR	Transtyretyna (wariant Met 30)	Rodzinna amyloidowa polineuropatia i kardiomiopatia
AApoA-1	Apolipoproteina A-1 (wariant Arg 26 i Arg 60)	Rodzinna polineuropatia z nefropatią

Agel	Gelsolina (wariant Asn 187)	Rodzinna polineuropatia, zwyrodnienie siateczkowate rogówki, nefropatia, neuropatia nerwów czaszkowych
Afib	Fibrynogen Aα (wariant Leu 554)	Rodzinna amyloidoza z nefropatią
Alys	Lizozym (wariant Thr 56)	Rodzinna amyloidoza z nefropatią
Aβ ₂ M	β ₂ - mikroglobulina	Długotrwała dializoterapia
Amyloidoza miejscowa		
Aβ	Amyloid β	Choroba Alzheimera, zespół Downa, amyloidowa angiopatia mózgowia
AIAPP	Amyloid wysp Langerhansa	Cukrzyca typu 2, <i>insulinoma</i>
Acal	Kalcytonina	Rak rdzeniasty tarczycy
Acys	Cystatyna C (wariant Glu 68)	Amyloidowa angiopatia mózgowia

Źródło: Szczeklik 2017

W każdej rodzinie ATTR rozpoczyna się w podobnym wieku i objawia się neuropatią czuciową i ruchową (najpierw w kończynach dolnych) lub kardiomiopatią; często współistnieją obie manifestacje. Jedynym objawem zajęcia serca mogą być zaburzenia rytmu. Neuropatia autonomiczna objawia się zwykle biegunką i hipotensją ortostatyczną.

Większość postaci amyloidozy rodzinnej dziedziczy się jako cecha autosomalna dominująca i jest spowodowana przez mutacje genów kodujących różne białka, najczęściej transtyretyny (amyloidoza ATTR).

Źródło: Szczeklik 2017

Tabela 6. Stadia klinicznego zaawansowania rozwoju TTR-FAP wg Coutinho 1980

Stadium choroby	Objawy	Leczenie	Średni czas trwania w latach (SD)
0	Brak objawów	Kontynuacja w zależności od wieku pacjenta i rodzaju mutacji.	b/d
I	Początkowo objawy choroby pojawiają się w obrębie dolnych kończyn. Mogą pojawić się parestezje, dyzestezje i hiperalgezie. Chory porusza się samodzielnie, chociaż poruszanie może być ograniczone. Nieznaczne osłabienie prostowników dużych palców. W kończynach dolnych może wystąpić neuropatia w obrębie nerwów czuciowych ruchowych lub autonomicznych głównie o łagodnym nasileniu.	Potwierdzenie diagnozy; Farmakoterapia pierwszego rzutu: tafamidis lub diflunisal; Przeszczep wątroby; Obserwacja, badania w kierunku progresji choroby co 6 miesięcy (zwłaszcza ocena serca).	5,6 (2,8)
II	W miarę progresji choroby objawy w obrębie kończyn dolnych postępują. Pojawia się osłabienie i dalszy zanik mięśni. Następuje umiarkowana progresja rozwoju niepełnosprawności w kończynach dolnych, górnych i tułowiu. Chory	Diflunisal może spowolnić postęp choroby.	4,8 (3,6)

	wymaga pomocy przy poruszaniu się.		
III	Arefleksja (zniesienie odruchów), osłabienie. Chory jest zmuszony do leżenia w łóżku lub korzystania z wózka inwalidzkiego. Neuropatia w obrębie nerwów czuciowych ruchowych lub autonomicznych o ciężkim nasileniu występuje we wszystkich kończynach.	Brak dowodów na wpływ farmakoterapii; Leczenie zgodne ze schematem badań klinicznych.	2,3 (3,1)

Źródło: Europejski Konsensus 2016

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

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

Źródło: Europejski Konsensus 2016

Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza amyloidozy nie są w pełni poznane. W powstawaniu amyloidu biorą udział złożone mechanizmy, takie jak:

1. Mutacje białek prekursorowych prowadzące do zmian właściwości fizycznych
2. Wadliwa proteoliza odpowiedzialna za powstawanie włókien β -strukturalnych
3. Powinowactwo tych włókienek do szczególnych tkanek i narządów
4. Współdziałanie innych białek i cząsteczek w tworzeniu złogów.

Postacie amyloidozy różnią się budową białek tworzących włókna amyloidowe oraz odmiennym obrazem i przebiegiem klinicznym.

Źródło: Szczeklik 2017

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

Prawidłowo zsyntetyzowana transtyretyna krąży w krwiobiegu w postaci struktury składającej się z czterech podjednostek poalfowanego białka, tworzących formę tetrameryczną.

W głównej mierze choroba ta jest spowodowana mutacją punktową w genie kodującym białko TTR. W wyniku mutacji następuje zmiana jednej z reszt aminokwasowych, co prowadzi do zmiany struktury białka. W wyniku substytucji aminokwasów dochodzi do destabilizacji białka i jego przekształcenia z formy tetramerycznej w monomery i w konsekwencji do wytrącania się białka w wyniku działania bodźców fizycznych i chemicznych.

Źródło: Jurczyszyn 2004, Żelichowski 2010

Epidemiologia

Dokładne dane na temat rozpowszechnienia TTR- FAP nie są znane, szacuje się że dotyka ona jednej na 100 tyś.-1 mln osób. Choć choroba jest bardzo rzadka, jej przypadki odnotowywane są na całym świecie, a w niektórych regionach Europy (północna Portugalia, obszar w północnej Szwecji) występują większe skupiska chorych. W Polsce dotychczas potwierdzono chorobę w kilku rodzinach, ale liczba ta z pewnością nie oddaje rzeczywistej liczby chorych, którzy wciąż czekają na prawidłową diagnozę.

Źródło: <http://amyloidoza-tr.pl/4.htm>

Objawy

Tabela 7. Klasyfikacja objawów w przebiegu TTR-FAP

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

Źródło: Wytyczne Orphanet Journal of Rare Diseases 2013

Rozpoznanie

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

Źródło: Europejski Konsensus 2016

Rokowanie

Średni czas przeżycia w amyloidozie transtyretynowej wynosi 5-8 lat i zależy od rodzaju mutacji.

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

Wczesne rozpoznanie TTR-FAP daje możliwość rozpoczęcia celowanego leczenia hamującego postęp choroby. W pozostałych przypadkach stosuje się leczenie objawowe. W przypadku zajęcia innych narządów zalecane jest leczenie i opieka specjalistyczna kardiologa/ gastroenterologa/okulisty.

Źródło: <http://amyloidoza-ttr.pl/4.htm>

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

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

Źródło: Kościelska 2013

Skuteczne w leczeniu wybranych pacjentów z amyloidozą i rodzinną ATTR jest przeszczepienie serca.

Źródło: Jarczyszyn 2014

Tabela 8. Leczenie objawowe stosowane w przebiegu TTR-FAP

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

Tabela 9. Najczęstsze rodzaje amyloidozy serca.

Parametr	AL	ATTR (mutacyjna)	ATTR (typu dzikiego)	AA	AANF
Nazwa pospolita	Pierwotna amyloidoza układowa (immunoglobulinowych łańcuchów lekkich)	Rodzinna amyloidoza transtyretynowa	Starcza amyloidoza układowa	Amyloidoza wtórna	Izolowana amyloidoza przedsionka serca
Częstość/ chorobowość	2000-3000 przypadków/rok	Zróżnicowanie w różnych rasach	Mężczyźni powyżej 70. r.ż. Zapadalność wraza z wiekiem.	Niezbyt częsta. (głównie Basem Morza Śródziemnego)	Częsta.

		Wariant Val122Ile u 4% Afroamerykanów. Wariant Val30Met u rasy kaukaskiej.			
Białko prekursorowe	Łańcuchy lekkie immunoglobulin	Transtyretyna zmutowana	Transtyretyna typu dzikiego	Białko SAA	Przedśionkowy peptyd natriuretyczny
Źródło białka	Transformowane plazmocytu	Wątroba	Wątroba	Wątroba	Przedśionki serca
Zajęcie narządów	Serca, nerki, wątroba, obwodowy układ nerwowy, autonomiczny układ nerwowy, przewód pokarmowy, tkanka miękka	Serce, układ nerwowy, autonomiczny układ nerwowy, przewód pokarmowy	Serce, rzadko układ nerwowy	Nerki, wątroba, przewód pokarmowy, bardzo rzadko serce	Przedśionki serca
Główne nieprawidłowości	Niskie napięcie QRS Pseudozawałowy wzór w EKG Zgrubienie IVS, rzadko				
Objawy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> - kardiomiopatia restrykcyjna - prawokomorowa niewydolność serca - przedśionkowe zaburzenia rytmu - komorowe zaburzenia rytmu (zwykle letalne) - obraz dusznicy bolesnej (rzadko) - hepatosplenomegalia - nudności i wymioty - zespół nerczycowy - niedociśnienie ortostatyczne - neuropatia sensoryczna 	<ul style="list-style-type: none"> - zgrubienie przegrody międzykomorowej, - zaburzenia wchłaniania 	<ul style="list-style-type: none"> - pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, - zastoinowa niewydolność krążenia, - neuropatia nerwu pośrodkowego (cieśń nadgarstka) 	<ul style="list-style-type: none"> - zespół nerczycowy, - zespół złego wchłaniania, - hepatosplenomegalia, - zajęcie narządów wewnątrzwydzielniczych (tarczyca, nadnercza) 	<ul style="list-style-type: none"> - tachyarytmie, np. migotanie przedśionków, - kardiomiopatia przerostowa, - kardiomiopatia rozstrzeniowa
Objawy charakterystyczne	<ul style="list-style-type: none"> - zajęcie tkanki miękkiej - „oczy pandy” - poduszka barkowa 				
Leczenie	Chemioterapia (standardowa lub z SCT)	Przeszczepienie wątroby	Opieka wspomagająca	Leczenie stanu zapalnego Przeszczepienie nerek	Brak specyficznego leczenia
Leczenie kardiologiczne	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie niewydolności krążenia (zła tolerancja ACE inhibitorów, B-blokerów) - niekiedy konieczność implantacji rozrusznika serca (bradyarytmie) 	- leczenie niewydolności krążenia (diuretyki, ACE inhibitory, B-blokery)	- leczenie typowe zastoinowej niewydolności krążenia		
Rola przeszczepienia serca	U wybranych pacjentów Konieczny następca SCT	Można łączyć z przeszczepieniem wątroby	Rzadko u młodszych pacjentów	Nie	Nie
Rokowania/przeżycia	Złe 3-5 miesięcy przy towarzyszącej CHF	8-10 lat od pierwszej wizyty	5-8 lat od rozpoznania	Ogólnie dobre	Dobre

AA: Wtórna amyloidoza układu; AANF: Amyloidoza przedśionkowego czynnika natriuretycznego; AL: Amyloidoza (immunoglobulinowych) łańcuchów lekkich; ATTR: Amyloidoza typu transtyretynowego; CHF: zastoinowa niewydolność serca; IVS: przegroda międzykomorowa; SAA: Surowiczy amyloid A; SCT: Przeszczep komórek macierzystych; TTR: Transtyretyna
 Źródło: Jurczyszyn 2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 E85.1 (jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dane NFZ, otrzymane dnia 11.10.2018 r, pismem znak DGL.4450.228.2018 2018.53719.PD IK:235155

Rok	Liczba pacjentów	Średni wiek pacjentów
2015	4	58,75
2016	3	56,33
2017	4	60,25
2018	3	41,66

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 3 z nich.

Tabela 11. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzsko – Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii			
„Nie znam danych epidemiologicznych o transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. Wg moich wiadomości chorych w Polsce jest poniżej 10, ale jeszcze należy liczyć się z faktem, że członkowie rodzin chorych mogą rozwinąć objawy choroby. Dotkniętych jest tą chorobą około 10 000 ludzi na całym świecie. Chorobowość na amyloidozę TTR-FAP różni się między krajami Europy. W rejonach endemicznych Portugalii i Szwecji wynosi od 1/1000 do 1/10 000 osób. Nie ma jednak dokładnych danych z krajów europejskich. W nieendemicznych rejonach Francji, Włoch i Niemiec jest ona zdecydowanie niższa. Istnieje ponad 100 mutacji TTR, które powodują wystąpienie amyloidozy (...).”			
Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk – Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny			
Dorośli nosiciele mutacji odpowiedzialnej za rodzinną transtyretynową polineuropatię amyloidową (TTR-FAP)	Szacunkowo ok. 20 osób	Do 2/rok	Prawdopodobnie 15-20% zależnie od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania.
Dorośli nosiciele mutacji odpowiedzialnej za rodzinną transtyretynową polineuropatię amyloidową (TTR-FAP) bez objawowej	Ok. 15 osób	Do 2/rok	Nie dotyczy
Dorośli chorzy ze zdiagnozowaną TTR-FAP z neuropatią obwodową lub autonomiczną 1. stopnia	3 osoby	1/rok	wszyscy
Dr n. med. Marta Lipowska – Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny			
Dorośli nosiciele mutacji odpowiedzialnej za rodzinną transtyretynową polineuropatię amyloidową (TTR-FAP)	Ok 20 łącznie objawowych i bezobjawowych	1-2/rok	Obecnie 3 osoby, tj. ok 15%, ale w przyszłości ten odsetek mógłby być wyższy – wcześniejsze wykrywanie, monitorowanie nosicieli w kierunku rozwoju polineuropatii
Dorośli nosiciele mutacji odpowiedzialnej za rodzinną transtyretynową polineuropatię amyloidową (TTR-FAP) bez objawowej	Ok 15 osób	1-2/rok	0%
Dorośli chorzy ze zdiagnozowaną TTR-FAP z neuropatią obwodową lub autonomiczną 1. stopnia	3 osoby	1/rok	100%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii, w dniu 1 października 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- Orphanet Journal of Rare Diseases (<https://ojrd.biomedcentral.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (<https://rarediseases.org/rare-diseases/amyloidosis/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące terapii TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii. Wszystkie odnalezione rekomendacje (ATTreUNET 2016, OJRD 2013, NORD 2010) wyszczególniły jako opcję leczenia TTR-FAP przeszczepienie wątroby. W dwóch wytycznych (OJRD 2013, NORD 2010) jest to jedyna możliwość terapii dla pacjentów, należy jednak zwrócić uwagę na daty ich publikacji – 2010 i 2013 rok. Wytyczne ATTreUNET z 2016 roku rekomendują już jednak farmakoterapię w leczeniu pacjentów z TTR-FAP w I stadium choroby, wymieniają tafamidis i diflunisal, pozostałe wytyczne zaznaczają, iż ww. leki są w trakcie badań klinicznych, ale z wstępnych danych wynika, że ich skuteczność jest wysoka. Należy także zauważyć, że wytyczne OJRD 2013 zaznaczają, iż każdy pacjent powinien być umieszczony na listach oczekujących na przeszczepienie wątroby. Według schematu leczenia ATTreUNET u pacjentów bez przeciwwskazań do przeszczepienia wątroby zabieg ten powinien być wykonany w przypadku stwierdzenia progresji choroby po leczeniu tafamidisem. Warty podkreślenia jest fakt, iż wytyczne OJRD 2013 wyraźnie zaznaczają cel farmakoterapii - według ekspertów farmakoterapia stosowana jest jedynie w celu oczekiwania na przeszczepienie wątroby lub potencjalne opóźnienie tej procedury. Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie dodatkowo leczenia objawowego. Leczenie to powinno zostać wprowadzone natychmiast po diagnozie oraz musi być zindywidualizowane do pacjenta. Dokument ATTreUNET 2016 rekomenduje także podejście multidyscyplinarne do choroby oraz kompleksową opiekę dla pacjenta. Wytyczne OJRD 2013 i ATTreUNET 2016 zalecają poradnictwo genetyczne dla pacjentów i ich krewnych, w tym potwierdzenie choroby testami genetycznymi.

Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p>ATTRuNET 2016 (Europa)</p>	<p>Możliwości terapii TTR-FAP w ciągu kilku ostatnich lat bardzo się rozwinęły. Aktualnie dostępne są alternatywne farmakoterapie, więc przeszczep wątroby nie jest już jedyną opcją leczenia. W celu opracowania odpowiedniej terapii TTR-FAP dla pacjenta niezbędna jest kompleksowa opieka medyczna oraz multidyscyplinarne podejście do choroby. Ukierunkowana terapia jest niezbędna w pierwszej linii terapii w celu zapobiegania dalszej produkcji złogów amyloidu. W przypadku uszkodzeń serca, nerek i oka, a także sensomotorycznej i autonomicznej polineuropatii zalecana jest w II linii terapia objawowa. Eksperti rekomendują także poradnictwo genetyczne dla pacjentów i ich krewnych.</p> <p>Pierwszą linią leczenia TTR-FAP jest tafamidis. Stabilizuje on tetramer TTR i dzięki temu zapobiega rozpadowi w monomery oraz amyloidogenne i toksyczne związki. Tafamidis jest aktualnie w Europie zalecany w leczeniu TTR-FAP u dorosłych pacjentów z I stopniem objawowej polineuropatii w celu opóźnienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Innym zalecanym lekiem jest diflunisal, który ma działanie podobne do tafamidisu w zakresie spowolnienia tempa amyloidogenezy. Obecnie diflunisal jest wykorzystywany off-label w leczeniu stadium I i II TTR-FAP, ponieważ nie jest on zarejestrowany w terapii TTR-FAP. Eksperti zalecają także w terapii TTR-FAP stosowanie leczenia objawowego. Powinno być wprowadzone natychmiast po diagnozie i być ustalane indywidualnie pod pacjenta. Leczenie objawowe może zawierać: leki przeciwbólowe, leki przeciwbiegunkowe, leczenie niedociśnienia ortostatycznego, leki moczopędne u chorych z niewydolnością serca lub trabekulektomia/witrektomia w leczeniu jaskry. Wiele nowych terapii jest aktualnie w fazie II lub III badań klinicznych. ATTRuNET zaleca multidyscyplinarne podejście do leczenia TTR-FAP, w tym nie tylko lekarza diagnosty ale także neurologa, kardiologa i okulisty. Terapia powinna wykraczać poza standardową terapię antyamyloidową (leczenie chirurgiczne lub farmakologiczne), ale także zawierać leczenie objawowe i poradnictwo genetyczne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Schemat leczenia TTR-FAP wg ATTRuNET</u></p> <pre> graph TD A[Objawowe TTR-FAP] --> B[Pacjenci poniżej 50 r.ż. z brakiem przeciwwskazań do przeszczepienia wątroby] A --> C[Pacjenci powyżej 50 r.ż. lub z przeciwwskazaniami do przeszczepienia wątroby] B --> B1[I stadium] B --> B2[II stadium] B --> B3[Ciężka nefropatia] B --> B4[Ciężka kardiomiopatia] C --> C1[I stadium] C --> C2[II stadium] B1 --> B1a[Tafamidis] B2 --> B2a[Protokół badania klinicznego / Diflunisal] B3 --> B3a[Przeszczepienie nerki i wątroby] B4 --> B4a[Przeszczepienie serca i wątroby] C1 --> C1a[Tafamidis] C2 --> C2a[Protokół badania klinicznego / Diflunisal] D[W razie wystąpienia progresji choroby] --> E[Przeszczepienie wątroby] </pre>
<p>OJRD 2013 (Świat)</p>	<p>Wytyczne zaznaczają, iż aktualnie (rok 2013) opcje leczenia TTR-FAP są ograniczone. Dla pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym TTR-FAP oraz zdiagnozowaną u nich chorobą potwierdzoną testami genetycznymi i biopsją, standardową terapią jest przeszczepienie wątroby. Jednak leczenie objawowe zapewniające natychmiastową ulgę jest priorytetem. TTR produkowany jest w wątrobie, dlatego przeszczepienie wątroby powinno niemal całkowicie wyeliminować produkcję TTR i progresję choroby w zakresie mózgu i oczu. Jednakże przeszczepienie nie zapobiega kardiomiopatii oraz nie jest zalecane dla pacjentów w późnym stadium TTR-FAP.</p> <p><u>Przeszczepienie wątroby i serca</u></p> <p>Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów z TTR-FAP po przeszczepieniu wątroby to zaburzenia czynności serca. Powikłania sercowo-naczyniowe stanowią ok. 39% zgonów po przeszczepieniu, a prawie połowa z nich występuje w ciągu 3 miesięcy od zabiegu. Choroba serca może się rozwijać nawet po udanym przeszczepieniu wątroby, szczególnie u pacjentów</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>z inną mutacją niż Val30Met. Może być to podstawą do wykonania przeszczepienia wątroby i serca w specyficznej populacji pacjentów.</p> <p>Farmakoterapia</p> <p>Wyjaśnienie mechanizmów przyczyniających się do TTR-FAP doprowadziło do rozwoju kilku nowych terapii farmakologicznych dla pacjentów. Takie leczenie może być stosowane we wczesnym stadium choroby w oczekiwaniu na przeszczepienie wątroby lub potencjalnie w celu opóźnienia wykonania przeszczepienia.</p> <p>Wytyczne jedynie wymieniają następujące farmakoterapie w leczeniu TTR-FAP: Tafamidis (eksperti zaznaczają, iż lek został zarejestrowany przez EMA u pacjentów we wczesnym stadium choroby z mutacją Val30Met i innymi mutacjami), Diflunisal, ALN-TTR01 i ALN-TTR02, ISIS-TTRRx oraz Doksycyklina/kwas tauroursodeoksyholowy.</p> <p>Wczesna diagnoza choroby wiąże się z lepszymi rokowaniami. Leczenie objawowe należy wprowadzić już od stadium I choroby. Celem jest złagodzenie objawów, a następnie opracowanie długoterminowej strategii leczenia. Wszyscy pacjenci powinni być umieszczeni na listach oczekujących na przeszczepienie wątroby. Tafamidis, diflunisal i inne terapie wykazały efektywność po podaniu zaraz po zdiagnozowaniu choroby.</p>
<p>NORD 2010 (USA)</p>	<p>TTR-FAP jest leczona jeśli to możliwe poprzez usunięcie źródła nieprawidłowości produkcji TTR, czyli w tym przypadku wątroby. Przeszczepienie wątroby jest aktualnie leczeniem z wyboru u wyselekcjonowanych pacjentów, których choroba nie jest bardzo zaawansowana. Farmakoterapie w zakresie leczenia TTR-FAP, takie jak diflunisal i tafamidis są obecnie w trakcie badań (wytyczne z roku 2010).</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko – Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk – Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny	Dr n. med. Marta Lipowska – Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Aktualnie stosowane	„Nie są obecnie dostępne leki, poza tafamidsem w leczeniu TTR-FAP. Ważnym i istotnie przedłużającym życie chorych jest transplantacja wątroby i/lub serca”	<p>Przeszczepienie wątroby (wskazane jako terapia II linii, jeśli leczenie farmakologiczne nie jest skuteczne)</p> <p>Diflunisal – lek stosowany w Polsce jedynie w ramach importu docelowego, poza ChPL (lek wymieniany w aktualnych rekomendacjach. Skąpe dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii).</p>	<p>Przeszczepienie wątroby (przeszczepienie jest stosowane jako terapia II linii w razie braku skuteczności leczenia farmakologicznego.</p> <p>Diflunisal – leczenie farmakologiczne off-label, nierefundowane w Polsce, dostępne na import docelowy (brak w pełni wiarygodnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo, pojawia się w rekomendacjach w razie braku alternatywy).</p> <p>Inne technologie w fazie badań klinicznych.</p>
Stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		-	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		<p>Przeszczepienie wątroby – kosztowne, trudno dostępne. Związane z koniecznością leczenia immunosupresyjnego. Opisywano możliwość leczenia przeszczepieniem wątroby i serca pacjentów, u których rozwinęła się ciężka kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy.</p> <p>Diflunisal – ograniczony dostęp, niepewna i ograniczona skuteczność</p>	<p>Przeszczepienie wątroby – trudno dostępne, obciążone ryzykiem powikłań, konieczność leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu. W przypadku złożonych sytuacji klinicznych z zajęciem serca – przeszczepienie wątroba+serce lub serce+nerki = skomplikowana procedura.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych interwencji innych niż leczenie objawowe, na które składają się m. in. leczenie przeciwbólowe, leczenie zaburzeń odżywiania, funkcjonowania dróg moczowych, niedociśnienia ortostatycznego czy diuretyki u pacjentów z niewydolnością serca. Zgodnie z wytycznymi, leczenie objawów związanych z TTR-FAP należy rozpocząć natychmiast po postawieniu diagnozy, a leczenie powinno być dostosowane do indywidualnego pacjenta.

Brak jest refundowanych leków nakierowanych na leczenia TTR-FAP.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Leczenie objawowe*</p> <p>(leki przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, stosowane w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego, czy diuretyki u pacjentów z niewydolnością serca)</p>	<p>„Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych standardem leczenia jest przeszczepienie wątroby, które należy przeprowadzić jak najszybciej. W czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, chorym na TTR-FAP należy podawać dostępne leki zatwierdzone w tym wskazaniu, do których należy tafamidis oraz leczenie objawowe. Pozostałe leki wskazywane w analizowanych dokumentach nie zostały dotychczas zarejestrowane przez EMA. W związku z tym za jedyne dostępne leczenie farmakologiczne należy uznać tafamidis. Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne nie zastępuje przeszczepienia wątroby. Jego celem jest opóźnienie progresji choroby w oczekiwaniu na przeszczepienie tego narządu, w związku z czym przeszczep wątroby nie stanowi komparatora dla tafamidisu.</p> <p>Zgodnie z opiniami przedstawionymi przez ekspertów, w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce stosuje się leczenie objawowe.</p> <p>W związku z powyższym w Polsce nie stosuje się innego leczenia TTR-FAP niż leczenie objawowe, które należy uznać za komparator dla tafamidisu.”</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych.</p> <p>Przeszczepienie wątroby nie stanowi komparatora, gdyż zgodnie z wytycznymi klinicznymi procedurę tę należy stosować dopiero w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego (kolejna linia leczenia).</p> <p>Warto zwrócić uwagę na pominięcie porównania z diflunisalem, na który zwracają uwagę eksperci ankietowani przez Agencję. Należy jednak mieć na uwadze, że lek ten nie jest w Polsce refundowany w ocenianym wskazaniu (dostęp jedynie na zasadzie importu docelowego) oraz jego stosowanie w TTR-FAP jest zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).</p>

W głównym, rejestracyjnym badaniu Fx-005 pacjenci w ramach leczenia objawowego stosowali: aniliny (ok. 34% pacjentów), fluorochinolony (ok. 32 i 13%), inne leki przeciwpadaczkowe (ok. 23 i 38%), pochodne benzodiazepiny (ok. 12 i 13%), pochodne kwasu propionowego (ok. 19%), inhibitory pompy protonowej (ok. 18%), leki propulsywne (ok. 17 i 29%), leki przeciwpropulsywne (ok. 8 i 16%), inne leki przeciwzapalne/ przeciwreumatyczne, niesteroidowe (ok. 17%), penicyliny o rozszerzonym spektrum (ok. 10%), inhibitory beta-laktamazy (ok. 8 i 5%), glukokortykoidy (ok. 8 i 3%), połączenie sulfanomidów z trimetoprimem, i pochodne (ok. 8 i 0%), połączenie penicylin, w tym inhibitorów beta-laktamazy (ok. 6 i 10%), Penicyliny odporne na beta-laktamazy (ok. 6 i 8%), leki stosowane w zaburzeniach erekcji (ok. 6 i 8%), pochodne piperazyny (ok. 6 i 8%), inne leki przeciwdepresyjne (ok. 6%), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ok. 6 i 2%), tetracykliny (ok. 6 i 8%), inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnoustrojowego (ok. 5 i 10%), makrolidy (ok. 3 i 6%), środki adrenergiczne i dopaminergiczne (2 i 8%) oraz pochodne kwasu octowego i substancje pokrewne (ok. 0 i 11%).

Odsetki w nawiasach dotyczą odpowiednio grupy leczonej tafamidisem i placebo.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Vyndaqel (tafamidis) przyjmowanego doustnie w dawce 20 mg raz na dobę w leczeniu rodzinnej transtyretynowej amyloidozы (TTR_FAP) u dorosłych pacjentów w 1. stadium objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z amyloidozą transtyretynową w 1. stadium objawowej polineuropatii.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na amyloidozę pierwotną, populacja z różnym stadium TTR-FAP (populacja mieszana).	-
Interwencja	<u>Tafamidis</u> w dawce 20 mg raz na dobę podawany w postaci doustnej. Zgodnie z ChPL w populacji pacjentów, u których występuje rodzinna polineuropatia amyloidowa TTR megluminian tafamidisu dodaje się do standardowego leczenia (objawowego).	Inne niż wymieniona.	-
Komparator	<u>Leczenie objawowe</u> . Mając na uwadze metodykę prowadzonych badań klinicznych (np. zastosowanie maskowania) oraz fakt, że tafamidis podaje się łącznie z leczeniem objawowym technologią alternatywną w badaniach RCT jest <u>placebo</u> .	-	Zgodnie z uwagą wnioskodawcy rzeczywistym komparatorem jest stosowanie <u>placebo</u> .
Punkty końcowe	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Ocena jakości życia (TQOL, SF-36), • Odpowiedź na leczenie (NIS-LL), • Ocena funkcji włókien małych (cienkich) oraz dużych (grubych) nerwów, • Ocena zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (mBMI); • Stopień upośledzenia sprawności kończyn dolnych, • Stabilizacja tetrameru TTR, • Ocena parametrów funkcji serca; • Ocena dot. bezpieczeństwa: zdarzenia/działania niepożądane, utraty/ rezygnacje z badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niezgodny z założeniami APD, inne niż wyżej wymienione; • Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki; • Nieadekwatny sposób przedstawienia danych. 	-
Typ badań	Rodzaj badania (efektywność eksperymentalna): <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne (RCT). Ze względu na rzadki charakter choroby włączano również dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków (case study); • Opracowania poglądowe • Badania w postaci abstraktów i posterów 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	z II poziomu dowodów wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT.	konferencyjnych±, listy, komentarze; • Publikacje w języku innym niż predefiniowany.	
Inne kryteria	Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. Filtry językowe: polski, angielski	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) oraz w rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), odniesieniach bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopismach medycznych (Orphanet Journal of Rare Diseases (OJRD), Current Opinion in Neurology, Journal of Neurology, Neurology, European Journal of Neurology), strony internetowej organizacji (Krajowe Forum na rzecz chorób rzadkich, The National Organization for Rare Disorders (Amerykańska Organizacja ds. Chorób Rzadkich – NORD)), a także konsultacje z ekspertami medycznymi. Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 2 marca 2018 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT:

- badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tafamidisu w stosunku do placebo (w badaniu obie interwencje stosowano łącznie z leczeniem objawowym) u pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP) ze stwierdzoną mutacją Val30Met i głównie w 1. stadium choroby – badanie Fx-005.

Oraz 4 badania jednoramienne:

- Fx-006 – faza przedłużona badania Fx-005,
- Fx1A-201 – prospektywne badanie otwarte, uwzględniające pacjentów z mutacją w genie kodującym TTR inną niż Val30Met lub Val122Ile,
- Fx1A-303 – przedłużenie badania Fx-006 i Fx1A-201,
- Yukio Ando 2016 – prospektywne badanie otwarte przeprowadzone w Japonii, uwzględniające pacjentów z potwierdzoną mutacją Val30Met lub inną w genie kodującym TTR

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fx-005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> FoldRx (spółka przejęta w październiku 2010 r. przez Pfizer), NIH oraz FDA</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie grup równoległych.</p> <p>Liczba ośrodków: 8 ośrodków w 7 krajach (Argentyna, Brazylia, Francja, Niemcy, Portugalia, Hiszpania, Szwecja);</p> <p>Liczba ramion: 2 (TAF vs PLC);</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje:</p> <p>Grupa A: TAF (20 mg – podawane raz dziennie w postaci pojedynczej dawki doustnej)</p> <p>Grupa B: PLC (podawane raz dziennie w postaci pojedynczej dawki doustnej)</p> <p>Dodatkowo: wszyscy pacjenci w czasie trwania badania mogli stosować leczenie towarzyszące (objawowe);</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>Okres obserwacji: 18 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni lub kobiety w wieku 18-75 r.ż.; • potwierdzona mutacja Val30Met w genie kodującym TTR; • odkładanie się amyloidu potwierdzone wyn kiem biopsji; • neuropatia obwodowa lub autonomiczna ze stanem sprawności w skali Karnofsky'ego ≥ 50. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amyloidoza pierwotna; • neuropatia czuciowo-ruchowa wywołana przez inne czynniki niż rozwój amyloidozy transtyretynowej; • brak odnotowanego proggu czucia wibracji w obu stopach; • nieprawidłowości w wyn kach wskaźników laboratoryjnych czynności wątroby; • przeszczepienie wątroby w wywiadzie; • niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); • klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. New York Heart Association) ≥ 3 stopnia; • choroby współistniejące, mogących skrócić przewidywaną długość życia do < 18 msc.; • przewlekłe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych nieuwzględnionych w protokole badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 64 Grupa B: 61</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia (TQOL), • Odpowiedź na leczenie. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w skali TQOL; • zmiana wyniku w skali NIS-LL; • liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL; • zmiana złożonego wyn ku funkcji włókien małych nerwów(3 NCS nds); • zmiana złożonego wyn ku funkcji włókien dużych nerwów (7 NCS nds); • zmiana wskaźn ka mBMI; • częstość występowania stabilizacji TTR • zgony; • zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia inne niż ciężkie.

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fx-006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> FoldRx (spółka przejęta w październiku 2010 r. przez Pfizer)</p>	<p>Wieloośrodkowe (międzynarodowe) badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte (open-label) będące fazą przedłużoną (extension) badania Fx-005, w której wszyscy pacjenci (N=86) otrzymywali przez 12 miesięcy leczenie tafamidem.</p> <p>Liczba ośrodków: 8 ośrodków w 7 krajach (Argentyna, Brazylia, Francja, Niemcy, Portugalia, Hiszpania, Szwecja);</p> <p>Liczba ramion: 1 TAF</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaslepienie: Nie, (badanie otwarte - chorzy i badacze mieli świadomość stosowanego leczenia (TAF) w fazie przedłużonej, natomiast nadal pozostali zaslepieni pod kątem leczenia przydzielonego w fazie podstawowej badania);</p> <p>Interwencje: TAF (20 mg – podawane raz dziennie w postaci pojedynczej dawki doustnej) Przyjmowanie TAF przez chorych w fazie przedłużonej (extension) zostało rozpoczęte od razu po zakończeniu badania podstawowego.</p> <p>Mając na uwadze, że jest to kontynuacja badania, należy przypuszczać, że w dalszym ciągu wszyscy pacjenci mogli stosować leczenie objawowe;</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IID;</p> <p>Ocena wiarygodności: NICE 8/8</p> <p>Okres leczenia: 12 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP); • potwierdzona mutacja Val30Met w genie kodującym TTR; • ukończenie trwającego 18 miesięcy randomizowanego badania podstawowego Fx-005. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowości w wynikach wskaźników laboratoryjnych czynności wątroby, uznawane w ocenie badacza za związane ze spadkiem czynności wątroby lub czynną chorobą wątroby; • przewlekłe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych nieuwzględnionych w protokole badania; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 86</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia (TQOL, NIS-LL), • Bezpieczeństwo (zgony; zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia inne niż ciężkie) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana osłabienia mięśni; • zmiana złożonego wyniku funkcji włókien małych nerwów (3 NCS nds); • zmiana złożonego wyniku funkcji włókien dużych nerwów (7 NCS nds) ; • zmiana wskaźnika mBMI, BMI^{^^}, stężenie albuminy^{^^}; • częstość występowania stabilizacji TTR; • średnia miesięczna zmiana: wyniku w skali NIS-LL, złożonego wyniku funkcji włókien małych i dużych nerwów, wskaźnika mBMI oraz wyniku w skali TQOL w grupie chorych stosujących TAF w badaniu podstawowym i fazie przedłużonej, w tym wyn k łączny dla obu faz (w analizie uwzględniono jedynie dane na temat istotności statystycznej).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fx1A-201</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> FoldRx (spółka przejęta w październiku 2010 r. przez Pfizer)</p>	<p>Wieloośrodkowe (międzynarodowe) badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte (open-label).</p> <p>Liczba ośrodków: 4 (Francja, Niemcy, Włochy, Stany Zjednoczone);</p> <p>Liczba ramion: 1 TAF</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Interwencje: TAF (20 mg – podawane raz dziennie w postaci pojedynczej dawki doustnej). W 1. części badania chorzy otrzymywali leczenie przez 6 tyg. Następnie chorzy, u których wykazano stabilizację TTR zostali zakwalifikowani do 2. części badania, w której kontynuowali leczenie z zastosowaniem TAF do 12 mies.</p> <p>Większość chorych otrzymywała leki obniżające ciśnienie krwi;</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IID;</p> <p>Ocena wiarygodności: NICE 7/8</p> <p>Okres leczenia: 6 tygodni do 12 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety nie będące w ciąży w wieku 18-75 r.ż.; • objawowa rodzina amyloidoza transtyretynowa potwierdzona wynikiem biopsji; • stan sprawności w skali Karnofsky'ego ≥ 50; • inna mutacja w genie kodującym TTR niż Val30Met lub Val122Ile. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża; • amyloidoza pierwotna lub wtórna; • przeszczepienie wątroby w wywiadzie lub przewidywane przeszczepienie wątroby w czasie 12 miesięcy od kwalifikacji do badania; • wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. human immunodeficiency virus); • upośledzenie czynności nerek lub wątroby; • klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA ≥ 3 stopnia; • neuropatia czuciowo-ruchowa wywołana przez inne czynniki niż rozwój amyloidozy transtyretynowej (np. niedobór witaminy B12, cukrzyca); • choroba kardiologiczna lub kardiomiopatia niezwiązana z obecnością amyloidozy w wywiadzie; • przewidywana długość życia < 12 mies. w związku z obecnością chorób współistniejących. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 21</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabilizacja TTR w 6 tyg. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia - zmiana wyniku w skali TQOL oraz w skali SF-36 (ogółem oraz poszczególne komponenty); • zmiana wyniku w skali NIS; • chorzy, u których wystąpiła zmiana wyniku ≤ 4 punkty w skali NIS; • zmiana wyniku w skali NIS-LL; • zmiana wyniku w skali NIS-UL; • zmiana złożonego wyniku funkcji dużych nerwów (5 NCS nds); • skorygowana zmiana złożonego wyniku funkcji dużych nerwów (5 NCS nds); • zmiana wskaźnika mBMI; • częstość występowania stabilizacji tetrameru TTR; • zmiana wskaźników echokardiograficznych; • zmiana stężenia NT-pro-BNP; • parametry echo- i elektrokardiograficzne. <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia inne niż ciężkie.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fx1A-303 (Barroso 2017) <u>Źródło finansowania:</u> FoldRx (spółka przejęta w październiku 2010 r. przez Pfizer)</p>	<p>Wieloośrodkowe (międzynarodowe) badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte (open-label). Badanie jest przedłużeniem jedynie fazy extension badania Fx-006 do RCT Fx-005 i Fx1A-201.</p> <p>Badanie trwa.</p> <p>Liczba ośrodków: 9 ośrodków w 6 krajach (Argentyna, Brazylia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia);</p> <p>Liczba ramion: 1 TAF</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Interwencje: TAF (20 mg – podawane raz dziennie w postaci pojedynczej dawki doustnej).</p> <p>Prawdopodobnie wszyscy pacjenci stosują dodatkowo leczenie objawowe;</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IID;</p> <p>Ocena wiarygodności: NICE 8/8</p> <p>Okres leczenia: do 6 lat</p> <p>Badanie rozpoczęto w sierpniu 2009 r. Planowany follow-up to okres 10 lat. Data odcięcia prezentowanych wyników: 31 grudzień 2014 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; • ukończenie badania Fx-006 i Fx1A-201; • w przypadku kobiet - pacjentki po menopauzie, po chirurgicznej sterylizacji lub stosujące w czasie badania oraz 3 miesiące po jego zakończeniu dwie zaakceptowane metody antykoncepcyjne (tj. hormonalne środki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne, listki ze środkiem przeciwdrobnoustrojowym, prezerwatywy ze środkiem przeciwdrobnoustrojowym); stosowanie jedynie prezerwatywy nie uważa się za dopuszczalną metodę antykoncepcyjną. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (zdefiniowane jako stosowanie więcej niż 3-4 razy w miesiącu) nieuwzględnionych w protokole badania^; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • klinicznie istotny stan chorobowy, który w ocenie badacza mógłby zwiększyć ryzyko choroby. • nieprawidłowości w wynikach wskaźników laboratoryjnych czynności wątroby (3xGGN dla AspAT i ALAT), uznawane w ocenie badacza za związane ze spadkiem czynności wątroby lub czynną chorobą wątroby; • przeszczepienie wątroby lub serca w wywiadzie; • aktywni seksualnie mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym, nie stosujący wysoce skutecznej antykoncepcji lub nie zgadzający się na kontynuowanie wysoce skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 93</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność (TQOL, NIS-LL) w długim okresie czasu, • Bezpieczeństwo (AEs, SAEs, zgony) w długim okresie czasu. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia - zmiana wyniku w skali TQOL; • zmiana wyniku w skali NIS-LL (ogółem oraz poszczególne jego podskale: czucie, odruchy, osłabienie napięcia mięśni); • zmiana wyniku stanu sprawności w skali Karnofsky'ego; • zmiana wskaźnika mBMI; • czas do wystąpienia progresji choroby. <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia inne niż ciężkie; • nieprawidłowości wyników testów laboratoryjnych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016) <u>Źródło finansowania:</u> FoldRx (spółka przejęta w październiku 2010 r. przez Pfizer)</p>	<p>Wieloośrodkowe (międzynarodowe) badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte (open-label). Badanie jest przedłużeniem jedynie fazy extension badania Fx-006 do RCT Fx-005.</p> <p>Liczba ośrodków: 9 ośrodków w 6 krajach (Argentyna, Brazylia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia);</p> <p>Liczba ramion: 1 TAF</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Interwencje: TAF (20 mg – podawane raz dziennie w postaci pojedynczej dawki doustnej).</p> <p>Prawdopodobnie wszyscy pacjenci stosują dodatkowo leczenie objawowe;</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IID;</p> <p>Ocena wiarygodności: NICE 8/8</p> <p>Okres leczenia: do 5,5 lat</p> <p>Mediana czasu ekspozycji na tafamidis wyniosła 3,9 (zakres: 0,5 – 5,9 lat) lat dla N=61 pacjentów (nie uwzględniono 10 pacjentów, którzy uczestniczą w drugim badaniu extension). Łączny maksymalny czas ekspozycji na tafamidis wynosi 7,5 lat (N=3 pts.) w czas tej analizy.</p> <p>Badanie rozpoczęto w sierpniu 2009 r. Planowany follow-up to okres 10 lat. Data odcięcia prezentowanych wyników: 10 marzec 2015 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni lub kobiety w wieku 18-75 r.ż.; • potwierdzona mutacja Val30Met w genie kodującym TTR; • odkładanie się amyloidu potwierdzone wyn kiem biopsji; • przyjęcie co najmniej jednej dawki tafamidisu w badaniu Fx-005 lub Fx-006; • wyjściowy wynik NIS-LL≤10 punktów przed przyjęciem pierwszej dawki TAF; • dostępne dane z follow-up; • pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (zdefiniowane jako stosowanie więcej niż 3-4 razy w miesiącu) nieuwzględnionych w protokole badania^; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • klinicznie istotny stan chorobowy, który w ocenie badacza mógłby zwiększyć ryzyko choroby. • nieprawidłowości w wynikach wskaźników laboratoryjnych czynności wątroby (3xGGN dla AspAT i ALAT), uznawane w ocenie badacza za związane ze spadkiem czynności wątroby lub czynną chorobą wątroby; • przeszczepienie wątroby lub serca w wywiadzie; • aktywni seksualnie mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym, nie stosujący wysoce skutecznej antykoncepcji lub nie zgadzający się na kontynuowanie wysoce skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 71</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność (TQOL, NIS-LL) w długim okresie czasu, • Bezpieczeństwo (AEs, SAEs, zgony) w długim okresie czasu. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyn ku w skali NIS-LL (ogółem oraz poszczególne jego podskale: czucie, odruchy, osłabienie napięcia mięśni); • zmiana wskaźn ka mBMI. <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony • zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Yukio Ando 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte (open-label).</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (Japonia);</p> <p>Liczba ramion: 1 TAF</p> <p>Randomizacja: nie;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Interwencje: TAF (20 mg – podawane raz dziennie w postaci pojedynczej dawki doustnej).</p> <p>Brak danych o leczeniu towarzyszącym.;</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IID;</p> <p>Ocena wiarygodności: NICE 7/8</p> <p>Okres leczenia: do 78 tyg. (średni czas trwania leczenia wynosił 713 dni; zakres: 380-796).</p> <p>Okres obserwacji: 26 tygodni po zastosowanym 78. tyg. okresie leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku pomiędzy 20, a 75 rokiem życia; odkładanie się amyloidu potwierdzone wynikiem biopsji; potwierdzona mutacja Val30Met lub inna w genie kodującym TTR; neuropatia obwodowa lub autonomiczna ze stanem sprawności w skali Karnofsky'ego ≥ 50 punktów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> amyloidozą pierwotną/wtórą; neuropatia czuciowo-ruchowa wywołana przez inne czynniki niż rozwój amyloidozy transtyretynowej; niewydolność nerek lub wątroby; przeszczepienie wątroby; klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. New York Heart Association) ≥ 3 stopnia. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 10</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie stabilizacji tetrameru TTR po 8 tyg. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania stabilizacji TTR; zmiana wyniku w skali NIS, NIS-LL oraz NIS-UL; zmiana wyniku w skali TQOL; zmiana wskaźnika mBMI; liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL; zmiana złożonego wyniku funkcji włókien małych nerwów (3 NCS nds); zmiana złożonego wyniku funkcji włókien dużych nerwów (7 NCS nds); zmiana parametrów echokardiograficznych (grubość przegrody międzykomorowej oraz objętości wyrzutowej serca); ocena statusu ambulatoryjnego (zdolności poruszania się) na podstawie skali oceniającej progresję polineuropatii PND (ang. Polyneuropathy Disability Score). <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony; zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ciężkie zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe opisy poszczególnych badań znajdują się w rozdziale 17.3 „Charakterystyki badań włączonych do analizy” AK wnioskodawcy.

Skale i kwestionariusze stosowane w badaniach:

Skala TQOL – jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza Norfolk (ang. Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy, TQOL) służącego do analizy jakości życia w neuropatii cukrzycowej. Ocena wpływu neuropatii na jakość życia opierała się na ocenie subiektywnej dokonanej przez chorego w zakresie 5 domen. Kwestionariusz składa się z 35 punktowanych pytań. Chory może uzyskać od -2 punktów (najlepsza możliwa jakość życia) do 138 (najgorsza możliwa jakość życia). Każda część kwestionariusza odnosi się do jednej z pięciu dziedzin:

- wpływu neuropatii na czynności związane z włóknami dużych nerwów, w tym funkcje motoryczne oraz czuciowe (takie jak dotyk);
- wpływ neuropatii na czynności codzienne;
- typowe objawy neuropatii w obrębie czterech części ciała (stopy, nogi, dłonie, ręce);
- wpływu neuropatii na funkcje czuciowe związane z włóknami małych nerwów np. odczuwanie bólu i odczuwanie ciepła;
- zaburzenia związane z neuropatią w obrębie układu autonomicznego, w tym utrzymanie postawy stojącej, a także czynność żołądka i jelit oraz układu moczowo-płciowego.

Skala SF-36 – kwestionariusz SF-36 (ang. Short-form-36) przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Skala jakości życia kwestionariusza SF-36 waha się od 0–100. Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepsze zdrowie, bądź wyższy poziom funkcjonowania. Kwestionariusz SF-36 można sumować w dwie skale: PCS (Physical Component Score) dotycząca funkcjonowania fizycznego oraz MCS (Mental Component Score) dotycząca zdrowia psychicznego.

Skala NIS – (ang. Neuropsychological Impairment Scale) skala służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii.

Skala NIS-LL/UL – (ang. Neuropathy Impairment Scale – Lower Limbs/Upper Limbs) podskala skali NIS służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii w kończynach dolnych/ górnych. NIS-LL, w ramach której chory mógł uzyskać od 0 do 88 punktów oraz w obrębie kończyn górnych na podstawie skali NIS-UL, w ramach której chory mógł otrzymać od 0 do 156 punktów. W ramach oceny ogólnej chory mógł otrzymać od 0 do 244 punktów w skali NIS. Niższy wynik świadczy o lepszym stanie zdrowia.

Wskaźnik mBMI – służy do oceny stanu odżywienia chorego. Obliczany jest przez przemnożenie wskaźnika BMI (w kg/m²) przez stężenie albuminy w surowicy (g/L). Jest on miarodajny, ponieważ koryguje wynik o obrzęk związany z niskim stężeniem albumin w surowicy. Jest miarą zaniku czynności układu autonomicznego w obrębie żołądka i jelit i pozwala na przewidywanie długości życia chorego po przeszczepieniu wątroby.

Skala Karnofsky'ego – skala pozwalająca określić stan ogólny pacjenta. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon.

Złożony wynik funkcji włókien dużych (grubych) nerwów - zsumowany wynik dla 5 parametrów dotyczących przewodnictwa nerwowego (czuciowy potencjał czynnościowy rejestrowany z nerwu łydki, złożony potencjał czynnościowy rejestrowany z mięśnia po stymulacji elektrycznej włókien ruchowych nerwu strzałkowego, przewodnictwo ruchowe nerwu strzałkowego, przewodzenia pobudzeń przez włókna ruchowe nerwu strzałkowego, przewodzenia pobudzeń przez włókna ruchowe nerwu strzałkowego piszczelowego) oraz dwóch parametrów dotyczących oceny: progu czucia wibracji w paluchu (ang. vibration detection threshold, VDT) oraz wskaźnika czynności serca w odpowiedzi na głębokie oddychanie: 6 oddechów na minutę (ang. heart rate response to deep breathing, HRDB). Wskaźnik HRDB jest czułym miernikiem kontroli pracy serca przez układ przywspółczulny. Wartości normatywne zostały określone zależnie od wieku. Chory mógł uzyskać od -26 punktów (skrajnie prawidłowa wartość) do 26 punktów (wartość skrajnie nieprawidłowa); niższy wynik świadczy o wyższej skuteczności leczenia.

Złożony wynik funkcji włókien małych nerwów (ang. summated 3 nerve tests–small-fiber normal deviates, Σ 3 NTSF nds) - ocena została przeprowadzona na podstawie zsumowanego wyniku dla 3 parametrów: progu odczucia zimna (ang. cooling detection threshold, CDT), progu odczucia gorąca/bólu (ang. heat/pain detection threshold, HPDT) oraz wskaźnika czynności serca w odpowiedzi na głębokie oddychanie (ang. heart-rate response to deep breathing, HRDB). Badanie przeprowadzono przy użyciu Computer Aided Sensory Evaluator V4. Chory mógł uzyskać od -11,2 punktów (skrajnie prawidłowa wartość) do 11,2 (skrajnie nieprawidłowa wartość); niższy wynik świadczy o wyższej skuteczności leczenia.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania Fx-005 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Fx-005 wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zwerifikowane przez AOTMiT)

	Fx-005
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Nieznane ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

Fx-005 to wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie miało na celu ocenę efektywności eksperymentalnej tafamidisu u dorosłych pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP). Produkt był podawany w dawce 20 mg raz dziennie w formie doustnej. Celem badania była także ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa TAF w stosunku do leczenia objawowego (w badaniu określanego jako placebo). Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Około 90% pacjentów włączonych do badania stosowało jednocześnie leczenie objawowe, w obu ramionach. Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 75 lat z amyloidozą transtyretynową, z potwierdzoną mutacją Val30Met, a także z neuropatią obwodową lub autonomiczną ze stanem sprawności w skali Karnofsky'ego ≥ 50 punktów. Pacjenci włączeni do badania mieli wyjściowy wyniki w skali NIS-LL nie przekraczający 10 punktów, co powinno odpowiadać I stadium TTR-FAP. Pierwszorzędowe pomiary wyników końcowych były następujące: stopień upośledzenia sprawności kończyn dolnych wskutek neuropatii (NIS-LL – w ocenie lekarza po przeprowadzeniu badania neurologicznego kończyn dolnych) oraz kwestionariusz jakości życia Norfolk – w neuropatii cukrzycowej (Norfolk QOL-DN – wynik końcowy zgłaszany przez pacjenta, ogólny wynik oceny jakości życia [TQOL]). Inne miary wyników końcowych obejmowały złożone wyniki funkcji włókien dużych nerwów (przewodzenie nerwowe, próg czucia wibracji oraz odpowiedź częstości rytmu serca na głębokie oddychanie oraz włókien małych nerwów oraz oceny stanu odżywienia za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (ang. modified body mass index, mBMI – BMI pomnożone przez stężenie albuminy w surowicy wyrażone w g/L).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W zidentyfikowanych badaniach oceniających efektywność eksperymentalną tafamidisu nie określono stadium rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej. Należy jednak zauważyć, iż występuje dodatnia zależność między wynikiem w skali NIS-LL (ujęty w zidentyfikowanych badaniach), a stanami zaawansowania TTR-FAP oraz czasem jej trwania, tzn. pacjenci w wyższych stadiach TTR-FAP mają średnio wyższe wyniki w skali NIS-LL i dłuższy czas trwania choroby. Związek między wynikiem w skali NIS-LL i stadium polineuropatii został zbadany przy użyciu danych z nieinterwencyjnego, przekrojowego badania Fx1A-OS-001 i rejestru THAOS. Średnia wartość NIS-LL wynosząca 10,23 (SD=14,50) wskazuje na I stadium TTR-FAP, a wartość 54,12 (SD=11,91) na II stadium TTR-FAP. Szczegóły dot. opisywanej korelacji zostały przedstawione w APD oraz AE. Zgodnie z przedstawionymi danymi, jak również mając na uwadze prezentowane dane demograficzne, chorzy włączeni do efektywności eksperymentalnej byli w I stadium (1. stopniu) TTR-FAP. Należy podkreślić, iż w randomizowanym badaniu Fx-005 uczestniczyli pacjenci

ze średnim wyjściowym wynikiem w skali NIS-LL nie przekraczającym 10 punktów, czyli w I stadium TTR-FAP (niewymagający pomocy w poruszaniu się).

- Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vyndaqel, tafamidis jest wskazany u dorosłych pacjentów z amyloidozą transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii. Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (Fx-005) będące podstawą rejestracji przez EMA we wnioskowanym wskazaniu. W analizowanych dokumentach dla ww. badania Fx-005 nie określono stadium polineuropatii uczestniczących w badaniu pacjentów. Wskazuje się, że są to pacjenci niewymagający pomocy w poruszaniu się, co odpowiada populacji rejestracyjnej (I stadium zgodnie z kliniczną, 3-stopniową skalą TTR-FAP wg *Coutinho 1980*). A zatem należy stwierdzić, że populacja we włączonym badaniu Fx-005 jest zgodna z populacją wnioskowaną oraz populacją w proponowanym projekcie programu lekowego.
- 4 (Fx-006, Fx1A-201, Fx1A-303, Yukio Ando 2016) spośród 5 badań uwzględnionych w niniejszej analizie to badania bez grupy kontrolnej (dwa badania jednoramiennie, faza *extension* badania randomizowanego oraz przedłużenie fazy *extension* i 1-ramiennego badania Fx1A-201). Włączanie dowodów niższej wiarygodności jest jednak jak najbardziej uzasadnione z uwagi na rzadki charakter choroby oraz wytyczne AOTMiT.
- Zdaniem autorów przeglądu, w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji (Fx-005), jedynie w ocenie bezpieczeństwa zastosowano regułę ITT. Ponadto, wyniki dotyczące jakości życia i odpowiedzi na leczenie z badania Fx-005 zostały przedstawione zarówno dla ogólnej populacji chorych (populacja mITT), jak i populacji bez uwzględnienia chorych poddanych przeszczepieniu wątroby (populacja EE). W badaniach dotyczących efektywności eksperymentalnej część wyników została przedstawiona wyłącznie dla chorych, dla których dostępne były dane. Należy zauważyć, iż według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować, co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.
- Część wyników odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności.
- Z uwagi, iż w ramach efektywności praktycznej nie zidentyfikowano badań (obserwacyjnych, rejestrów, postmarketingowych) dla tafamidisu we wnioskowanym wskazaniu w postaci publikacji pełnotekstowych, zdecydowano się na włączenie danych w postaci abstraktów i/lub posterów konferencyjnych. Z uwagi na ograniczoną wiarygodność tego typu doniesień (tj. mała liczba danych, brak możliwości oceny wiarygodności) w przypadku braku informacji np. o dawce TAF, czy stadium TTR-FAP, zakładano konserwatywnie, że tafamidis jest podawany zgodnie z zapisami ujętymi w ChPL (TAF w dawce 20 mg w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym tj. w I stadium TTR-FAP)."

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Główne i jedyne badanie RCT (Fx-005) uwzględnia pacjentów jedynie z mutacją Val30Met, zatem odpowiada populacji węższej niż wnioskowana.
- Dane kliniczne z fazy porównawczej badania Fx-005 odnoszą się okresu obserwacji wynoszącego jedynie 18 miesięcy, po tym czasie pacjenci mogli kontynuować terapię w ramach badania jednoramiennego, zatem dla okresu dłuższego niż 18 miesięcy brak jest danych o efektywności klinicznej komparatora.
- Warto odnotować różnicę w charakterystyce populacji docelowej w porównywanych ramionach badania Fx-005 w odniesieniu do długości trwania choroby w momencie włączenia do badania – ramię tafamidisu: średnia 47,0 miesięcy, mediana 28,0 miesięcy; ramię placebo: średnia 34,7 miesiąca, mediana 21,0 miesięcy. Zatem czas trwania choroby w momencie włączenia do badania był znacznie dłuższy w ramieniu tafamidisu. Dodatkowo pacjenci w ramieniu tafamidisu wykazywali niższy wynik w skali NIS-LL niż pacjenci w ramieniu placebo (średnia 8,4 vs 11,4, mediana 4,0 vs 6,0) oraz w skali TQOL (średnia: 8,4 vs 11,4, mediana: 19,0 vs 22,0), zatem charakteryzowali się lepszym stanem zdrowia pomimo dłuższego trwania choroby.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AK badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Do oceny danych dychotomicznych obliczano: parametry względne (ryzyko względne (ang. relative risk, RR) lub korzyść względną (ang. relative benefit, RB)) i parametry bezwzględne (różnica ryzyka (ang. risk difference, RD)). W przypadku, gdy otrzymany wynik (RR lub RD) był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne: NNT (ang. number needed to treat) lub NNH (ang. number needed to harm). Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (ang. confidence interval, CI) i/lub poziomem istotności. W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- Review Manager 5.3.,
- GetData Graph Digitizer.

Wyniki analizy klinicznej bazują na jednym badaniu RCT oraz czterech badaniach jednoramiennych (przedłużenie badania RCT), których ograniczenia przedstawiono w poprzednim rozdziale AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z rodziną amyloidową transtyretynową polineuropatią w stadium I objawowej polineuropatii.

Wyniki pochodzą z 1 badania RCT – Fx-005 oraz 4 badań jednoramiennych (Fx-006 stanowiące fazę extension do badania Fx-005, dwa eksperymentalne badania jednoramienne – Fx1A-201 (prospektywne badanie otwarte, uwzględniające pacjentów z mutacją w genie kodującym TTR inną niż Val30Met lub Val122Ile) oraz Yukio Ando 2016 (prospektywne badanie otwarte przeprowadzone w Japonii, uwzględniające pacjentów z potwierdzoną mutacją Val30Met lub inną w genie kodującym TTR) oraz badanie Fx1A-303 (w postaci dwóch publikacji Barroso 2017 i Waddington Cruz 2016 o różnych kryteriach włączenia - będące przedłużeniem fazy extension (tj. badania Fx-006) i/lub 1-ramiennego badania Fx1A-201). Do analizy włączono również dodatkowo 7 badań oceniających skuteczność praktyczną zastosowania tafamidisu u pacjentów z TTR-FAP w I stadium.

Fx-005 to wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie miało na celu ocenę efektywności eksperymentalnej tafamidisu u dorosłych pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP). Badanie to było podstawą rejestracji leku przez EMA we wnioskowanym wskazaniu.

W badaniu Fx-005 w analizie skuteczności nie została zachowana analiza ITT, wyniki przedstawiono dla populacji mITT (ang. modified intent-to-treat) oraz EE (ang. efficacy evaluable). Populacja mITT to wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku i dokonano u nich przynajmniej jednej oceny pierwszorzędných punktów końcowych lub w tym pacjenci, którzy przegrali stosowanie leku ze względu na przeszczepienie wątroby. Populacja EE to pacjenci włączeni do populacji ITT, którzy ukończyli 18-miesięczny okres obserwacji zgodnie z protokołem badania, bez uwzględnienia pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby. Ta populacja została zdefiniowana ze względu na fakt, iż większość pacjentów włączonych do badania była na liście oczekujących na przeszczepienie wątroby i w każdej chwili mogła zostać poddana operacji, jeśli znalazłby się dawca. Wyodrębniono również populację LT (ang. liver transplantation), czyli pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby. Natomiast w analizie bezpieczeństwa populacja ITT została zachowana. Ze względu na brak wszystkich danych autorzy badania zastosowali metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. last observation carried forward) lub metodę obserwowanych przypadków OC (ang. observed case). Taki zabieg miał na celu uzupełnienie brakujących danych.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

TAF vs PLC (leczenie objawowe, w badaniu określane jako placebo) – badanie RCT Fx-005

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku w skali TQOL po 18 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych;
- liczba i odsetki pacjentów, u których po 18 miesiącach wystąpiła odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL;
- zmiana wyniku w skali NIS-LL po 6., 12., 18. miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych;
- zmiana złożonego wyniku funkcji włókien małych (cienkich) nerwów ($\Sigma 3$ NTSF nds) po 6., 12., i 18. miesiącu względem wartości wyjściowych;
- zmiana złożonego wyniku funkcji włókien dużych (grubych) nerwów ($\Sigma 7$ NTs nds) po 6., 12., i 18. miesiącu względem wartości wyjściowych;
- zmiana wskaźnika mBMI po 6., 12., i 18. miesiącach względem wartości wyjściowych;
- częstość występowania stabilizacji tetrameru TTR w 8 tyg. oraz w 6., 12., i 18. miesiącu.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej TAF w oparciu o cztery prospektywne badania jednoramienne (Fx-006, Fx1A-201, Fx1A-303, Yukio Ando 2016). Z czego badanie Fx-006 jest przedłużoną fazą badania Fx-005, natomiast badanie Fx1A-303 jest fazą przedłużoną badania Fx-006 i badania Fx1A-201.

W ramach analizy skuteczności klinicznej na podstawie ww. badań oceniono następujące punkty końcowe:

- Jakość życia na podstawie skali Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy (TQOL): Fx-006, Fx1A-201, Fx1A-303 (Barroso 2017), Ando Yukio 2016;
- Jakość życia na podstawie skali SF-36: Fx1A-201;
- Odpowiedź na leczenie na podstawie zmiany wyniku w skali NIS-LL: Ando Yukio 2016, Fx1A-201;
- Ocena stopnia upośledzenia sprawności na podstawie skali NIS (Fx1A-201, Ando Yukio 2016) oraz ocena stopnia upośledzenia sprawności kończyn górnych w skali NIS-UL (Fx1A-201, Ando Yukio 2016) oraz kończyn dolnych w skali NIS-LL (Fx1A-201, Ando Yukio 2016, Fx-006, Fx1A-303);
- Złożony wynik funkcji włókien małych nerwów (Fx-006, Ando Yukio 2016);
- Złożony wynik funkcji włókien dużych nerwów (Fx-006, Ando Yukio 2016, Fx1A-201);
- Ocena stanu odżywienia chorego na podstawie zmodyfikowanego wskaźnika masy ciała (mBMI): Fx-006, Fx1A-303, Fx1A-201, Ando Yukio 2016;
- Stabilizacja tetrameru TTR: Fx-006, Fx1A-201, Ando Yukio 2016;
- Stan sprawności pacjenta w skali Karnofsky'ego: Fx1A-303, Fx1A-201;
- Progresja choroby związana z upośledzeniem poruszania się: Fx1A-303, Ando Yukio 2016;
- Parametry funkcji serca (tj. nieprawidłowości i wskaźniki echokardiograficznych, elektrokardiograficzne, stężenie NT-pro-BNP, troponiny I): Fx-006, Fx1A-201, Ando Yukio 2016.

TAF vs PLC (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania TAF vs PLC (leczenie objawowe). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przedstawiono także wyniki z badań jednoramiennych zawierające dane o skuteczności tafamidisu.

Jakość życia w skali TQOL i SF-36

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie jakości życia.

Tabela 19. Jakość życia wg TQOL dla TAF vs PLC (badanie RCT Fx-005) oraz dla TAF (badania jednoramienne: Fx-006, Fx1A-303, Fx1A-201, Ando Yukio 2016).

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji	Interwencja	Liczba/Ilość	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Zmiana wyniku w skali TQOL względem wartości wyjściowych (populacji MITT)					
Fx-005 (Coelho 2012)	18 msc. (LOCF)	TAF	64	2,0 (18,40)	-5,20 (-11,63; 1,23); p=0,116
		PLC	61	7,2 (18,74)	
	18 msc. (OC)±	TAF	48	2,49 (19,26)	-4,99 (-12,88; 2,90); p=0,209
		PLC	47	7,48 (19,95)	
Zmiana wyniku w skali TQOL względem wartości wyjściowych (populacji EE)					
Fx-005 (Coelho 2012)	18 msc.	TAF	45	0,1 (20,12)	-8,80 (-17,25, -0,35); p=0,045
		PLC	42	8,9 (20,09)	
Zmiana wyniku w skali TQOL względem wartości wyjściowych					
Fx-006 (Coelho2013)	24 msc.	TAF	37	0 (13,93)	nd
	30 msc.		32	0,0 (9,05)	
Fx1A-303 (Barroso 2017)	66 msc.		32	4,0 (22,6); 95% CI: -4,1; 12,0	
	48 msc.		8	24,8 (23,8)	
Fx1A-201 (Merlin 2013)	6 msc.		19	-4,3 (13,28); 95% CI: -10,7; 2,1	
	12 msc.		18	0,1 (18,00); 95% CI: -8,9; 9,0	
Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)		10	11,8 (20,0)	
	12 msc. (52 tyg.)		10	9,1 (12,5)	
	18 msc. (78 tyg.)		8	10,8 (13,7)	
Pierwsza domena TQOL: wpływ neuropatii na czynności związane z włóknami dużych nerwów					
Fx1A-201 (NCT00630864)	6 msc.	TAF	19	-2,60 (8,66)	nd
	12 msc.		18	-1,40 (11,71)	
Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)		10	4,8 (10,0)	
	12 msc. (52 tyg.)		10	2,2 (8,9)	
	18 msc. (78 tyg.)		8	4,1 (7,8)	
Druga domena TQOL: wpływ neuropatii na czynności codzienne					
Fx1A-201 (NCT00630864)	6 msc.	TAF	19	0,10 (3,07)	nd
	12 msc.		18	0,90 (2,8)	
Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)		10	1,2 (3,6)	
	12 msc. (52 tyg.)		10	0,8 (3,5)	
	18 msc. (78 tyg.)		8	0,6 (2,3)	
Trzecia domena TQOL: objawy neuropatii					
Fx1A-201 (NCT00630864)	6 msc.	TAF	19	-0,90 (3,05)	nd
	12 msc.		18	-0,10 (4,28)	
Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)		10	2,6 (3,5)	
	12 msc. (52 tyg.)		10	4,0 (5,7)	
	18 msc. (78 tyg.)		8	3,1 (3,9)	
Czwarta domena TQOL: wpływu neuropatii na funkcje czuciowe związane z włóknami małych nerwów					
Fx1A-201 (NCT00630864)	6 msc.	TAF	19	-0,30 (2,54)	nd
	12 msc.		18	0,70 (3,22)	

Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)		10	1,9 (4,3)	
	12 msc. (52 tyg.)		10	1,6 (2,3)	
	18 msc. (78 tyg.)		8	2,1 (3,8)	
Piąta domena TQOL: zaburzenia związane z neuropatią w obrębie układu autonomicznego					
Fx1A-201 (NCT00630864)	6 msc.	TAF	19	-0,50 (1,61)	nd
	12 msc.		18	-0,10 (1,13)	
Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)		10	1,3 (1,4)	
	12 msc. (52 tyg.)		10	0,5 (1,4)	
	18 msc. (78 tyg.)		8	0,8 (1,9)	

Obserwowany jest wzrost liczby punktów wg kwestionariusza TQOL w stosunku do wartości wyjściowych w grupie pacjentów przyjmujących TAF jak i w grupie PLC. W populacji mITT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Natomiast w populacji EE odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami. Pacjenci przyjmujący TAF osiągają niższe (lepsze) wyniki niż w grupie placebo w skali TQOL po 18 miesiącach leczenia (MD=-8,80 (95% CI: -17,25, -0,35), p=0,045). Z badań jednoramiennych wynika, że w dłuższym okresie obserwacji wynik w skali TQOL stabilizuje się bądź poprawia. Jedynie w badaniu Fx1A-201 po 48-miesięcznym czasie leczenia zaobserwowano wzrost (pogorszenie) liczby punktów w skali TQOL.

Tabela 20. Jakość życia w skali SF-36, TAF, na podstawie badania Fx1A-201.

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Przed leczeniem		Po terapii TAF	
		N	Średnia wartość wyjściowa (SD)	N	Średnia zmiana (SD)
Jakość życia wg SF-36 – Wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Score, PCS)					
Fx1A-201	6 msc.	21	36,20 (11,90)	18	1,60 (7,25)
	12 msc.			18	-0,40 (8,47)
Jakość życia wg SF-36 – Wymiar mentalny jakości życia (ang. Mental Component Score, MCS)					
Fx1A-201	6 msc.	21	47,00 (10,96)	18	-1,70 (10,02)
	12 msc.			18	3,00 (11,11)
Jakość życia wg SF-36 – Funkcjonowanie fizyczne (ang. Physical functioning)					
Fx1A-201	6 msc.	21	33,20 (14,68)	19	0,90 (7,50)
	12 msc.			18	-0,10 (10,84)
Jakość życia wg SF-36 – Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (Role-physical)					
Fx1A-201	6 msc.	21	38,90 (13,80)	19	-1,80 (10,42)
	12 msc.			18	-3,80 (12,91)
Jakość życia wg SF-36 – Dolegliwości bólowe (Bodily pain)					
Fx1A-201	6 msc.	21	45,50 (11,27)	19	0,80 (9,42)
	12 msc.			18	1,50 (10,11)
Jakość życia wg SF-36 – Ogólne poczucie zdrowia (General health:)					
Fx1A-201	6 msc.	21	36,00 (9,47)	19	2,70 (9,97)
	12 msc.			18	4,00 (10,33)
Jakość życia wg SF-36 – Witalność, (Vitality)					
Fx1A-201	6 msc.	21	43,30 (11,83)	18	1,20 (7,95)
	12 msc.			18	3,10 (9,93)
Jakość życia wg SF-36 – Funkcjonowanie społeczne (Social functioning)					
Fx1A-201	6 msc.	21	41,80 (11,16)	19	2,00 (11,09)
	12 msc.			18	3,00 (11,72)
Jakość życia wg SF-36 – Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (Role-emotional)					
Fx1A-201	6 msc.	21	41,60 (14,82)	19	-1,20 (7,45)
	12 msc.			18	0,40 (12,43)
Jakość życia wg SF-36 – Poczucie zdrowia psychicznego (Mental health)					
Fx1A-201	6 msc.	21	46,90 (10,11)	18	-3,80 (11,47)
	12 msc.			18	2,00 (12,44)

Na podstawie badania Fx1A-201 można stwierdzić, że ocena jakości życia pacjentów w skali SF-36 nie uległa znacznym zmianom po 6 i 12 miesiącach leczenia TAF.

Odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie, TAF vs PLC w okresie obserwacji 18 miesięcy na podstawie badania RCT Fx-005.

n /N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
TAF	PLC			
Odpowiedź na leczenie - populacja mITT (Coelho 2012)				
29 /64 (45,3)	18/61 (29,5)	1,54 (0,96; 2,46)	0,16 (-0,01; 0,33)	-
Odpowiedź na leczenie - populacja EE (Coelho 2012)				
27 /45 (60,0)	16/42 (38,1)	1,57 (1,0009; 2,48)	0,22 (0,01; 0,42)	5 (3 ;100)
Odpowiedź na leczenie - populacja LT (EMA 2011)				
35 /64 (54,7)	22/61 (36,1)	1,52 (1,01; 2,27)	0,19 (0,01; 0,36)	6 (3; 100)

Dla populacji mITT częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła w grupie TAF vs placebo odpowiednio 45,3% vs 29,5%, różnica nie była jednak istotna statystycznie. W populacji EE 60% vs 38,1% (RR=1,57 [1,0009; 2,48]; RD=0,22 [0,01; 0,42], a w populacji LT 54,7% vs 36,1% (RR=1,52 [1,01; 2,27]; RD=0,19 [0,01; 0,36], odpowiedź była istotnie statystycznie wyższa w tych grupach.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie TAF na podstawie badań jednoramiennych.

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	n (%)
Odpowiedź na leczenie (NIS-LL<2 pkt.)			
Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)	10	8 (80,0)
	12 msc. (52 tyg.)	10	6 (60,0)
	18 msc. (78 tyg.)	10	4 (40,0)
Odpowiedź na leczenie (NIS-LL≤4 pkt.)			
Fx1A-201 (Merlin 2013)	12 msc.	18	12 (66,7)

Częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zmiana NIS-LL <2 pkt.) w badaniu Ando Yukio 2016 wynosiła dla 6 miesięcy 80%, dla 12 – 60% i dla 18 – 40%. Natomiast w badaniu Fx1A-201 66,7% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie (zmiana NIS-LL >4 pkt.) w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

Wynik w skali NIS, NIS-LL, NIS-UL

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie wyników na podstawie skal NIS, NIS-LL oraz NIS-UL.

Tabela 23. Zmiana wyniku w skali NIS-LL po 6, 12, 18 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych; TAF vs PLC na podstawie badania RCT Fx-005 (Coelho 2012).

Okres obserwacji	Interwencja	Liczba/Ilość	Średnia zmiana (SD*)	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Zmiana wyniku w skali NIS-LL				
6 msc. (OC)	TAF	60	1,2 (4,65)	-0,82 (-2,58; 0,94); p=0,377
	PLC	57	2,02 (5,06)	
12 msc. (OC)	TAF	49	1,34 (5,46)	-3,31 (-5,57; -1,05) p=0,004
	PLC	50	4,65 (6,01)	
18 msc. (OC)	TAF	48	2,81 (6,24)	-3,02 (-5,49; -0,55) p=0,027
	PLC	47	5,83 (6,03)	

W badaniu odnotowano statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami w ocenie stopnia upośledzenia niepełnosprawności kończyn dolnych (NIS-LL) w wyniku neuropatii na korzyść TAF po 12 miesiącach (MD=-3,31 [-5,57; -1,05], p=0,004) oraz po 18 miesiącach leczenia (MD=-3,02 [-5,49; -0,55], p=0,027). W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 24. Zmiana wyniku w skali NIS, NIS-LL, NIS-UL względem wartości wyjściowych – TAF w badaniach jednoramiennych.

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	Średnia zmiana (SD) [95% CI]
Zmiana wyniku w skali NIS (ogółem) względem wartości wyjściowych			
Fx1A-201 (Merlin 2013, NCT00630864)	6 msc.	17	2,00 (9,52)
	12 msc.	18	5,3 (12,63) [-1,0; 11,5]
Ando Yukio 2016 (NCT01435655)	6 msc. (26 tyg.)	10	4,37 (9,41)
	12 msc. (52 tyg.)	10	8,30 (8,33)
	18 msc. (78 tyg.)	8	9,90 (12,58)
Zmiana wyniku w skali NIS-LL względem wartości wyjściowych			
Fx-006 (Coelho2013)	24 msc.	37	2,5 (5,41)
	30 msc.	32	2,97 (8,10)
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	12 msc (1 rok)	61	0,6 (3,19) [-0,2; 1,4]
	24 msc. (2 lata)	55	1,3 (3,70) [0,3; 2,3]
	3,5 lata	34	2,2 (6,74) [-0,1; 4,6]
	4,5 lata	33	3,5 (8,88) [0,4; 6,7]
	5,5 lat	31	5,3 (10,22) [1,6; 9,1]
Fx1A-303 (Barroso 2017)	66 msc.	34	7,4 (12,25) [3,1; 11,6]
	48 msc.	10	14,2 (9,17) [8,0; 20,4]
Fx1A-201 (Merlin 2013, NCT00630864)	6 msc.	19	-0,50 (5,73)
	12 msc.	18	2,7 (6,21) [-0,4; 5,8]
Ando Yukio 2016 (NCT01435655)	6 msc. (26 tyg.)	10	2,06 (5,57)
	12 msc. (52 tyg.)	10	3,62 (4,37)
	18 msc. (78 tyg.)	8	3,30 (4,74)
Zmiana wyniku w skali NIS-UL względem wartości wyjściowych			
Fx1A-201 (Merlin 2013)	6 msc.	17	2,34 (5,52)
	12 msc.	18	2,5 (8,02) [-1,2; 6,2]
Ando Yukio 2016 (NCT01435655)	6 msc. (26 tyg.)	10	2,31 (4,07)
	12 msc. (52 tyg.)	10	4,68 (5,10)
	18 msc. (78 tyg.)	8	6,59 (8,72)
Podskala NIS-LL: zmiana osłabienia mięśni ogółem względem wartości wyjściowych			
Fx-006 (Coelho2013)	24 msc.	37	1,26 (4,81)
	30 msc.	32	2,45 (6,03)
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	2,2 (9,89) [-0,1; 4,5]
Fx1A-303 (Barroso 2017)	66 msc.	34	3,6 (9,33) [0,5; 6,8]
	48 msc.	10	8,9 (7,27) [4,1; 13,7]
Składowe podskali NIS-LL dot. osłabienie mięśni stawów: palec u stopy			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	1,4 (5,80) [0,1; 2,6]
Składowe podskali NIS-LL dot. osłabienie mięśni stawów: kostki			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	0,8 (4,73) [-0,3; 1,9]
Składowe podskali NIS-LL dot. osłabienie mięśni stawów: kolana			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71	0,0 (0,0) [0,0; 0,0]
Podskala NIS-LL: zmiana utraty czucia ogółem względem wartości wyjściowych			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	2,0 (6,23) [0,6; 3,5]
Fx1A-303 (Barroso 2017)	66 msc.	34	2,2 (3,50) [1,0; 3,5]

	48 msc.	10	2,6 (2,53) [0,9; 4,2]
Składowe podskali NIS-LL dot. utraty czucia - ułknięcie palca u stopy			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	0,8 (2,79) [;2; 1,5]
Składowe podskali NIS-LL dot. utraty czucia - nacisk na palec u stopy			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71	0,5 (2,36) [0,0; 1,1]
Składowe podskali NIS-LL dot. utraty czucia - wibracje palca u stopy			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71	0,5 (1,93) [0,1; 1,0]
Składowe podskali NIS-LL dot. utraty czucia - położenie stawów palca u stopy			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71	0,2 (1,07) [-0,1; 0,4]
Podskala NIS-LL: zmiana utraty odruchów ogółem względem wartości wyjściowych			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	1,1 (3,01) [0,4; 1,8]
Fx1A-303 (Barroso 2017)	66 msc.	34	1,2 (1,75) [0,6; 1,8]
	36 msc.	11	1,3 (1,99) [0,1; 2,6]
Składowe podskali NIS-LL dot. utraty odruchów - mięsień trójgłowy łydki			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	0,8 (2,58) [0,2; 1,4]
Składowe podskali NIS-LL dot. utraty odruchów - mięsień czworogłowy uda			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	5,5 lat	71	0,3 (1,07) [0,0; 0,5]

Zmiana wyniku w skali NIS-LL w badaniu Fx-006 w 24 i 30 miesięcznym okresie obserwacji była porównywalna. W publikacji Waddington Cruz 2016 zaobserwowano minimalny poziom progresji choroby neurologicznej. W publikacji Barroso 2017 natomiast stwierdzono niewiele wyższe wyniki w skali NIS-LL niż w pracy Waddington Cruz 2016. W badaniu Fx1A-201 odnotowano największy wzrost wyniku w 12 miesiącu, a w badaniu Ando Yukio 2016 w 18 miesiącu obserwacji.

Złożony wynik funkcji włókien małych (cienkich) i dużych (grubych) nerwów ($\Sigma 3$ NTSF nds)

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie wyników włókien małych (cienkich) i dużych (grubych) nerwów ($\Sigma 3$ NTSF nds).

Tabela 25. Złożony wynik funkcji włókien małych (cienkich) i dużych (grubych) nerwów ($\Sigma 3$ NTSF nds) na podstawie badania RCT Fx-005 i badań jednoramiennych.

Punkt końcowy	Badanie (publikacje)	Okres obserwacji / Łączny czas ekspozycji na TAF (badania jednoramienne)	Interwencja	Liczba/Ilość	Średnia zmiana (SD) / (SE); [95% CI]	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Złożony wynik funkcji włókien dużych (grubych) nerwów	Zmiana złożonego wyniku funkcji włókien dużych (grubych) nerwów ($\Sigma 7$ NTs nds)					
	(Coelho 2012, [redacted])	6 msc. (OC)	TAF	60	0,60 (3,41)	-1,30 (-2,60, 0,00) p=0,05
			PLC	57	1,90 (3,77)	
		12 msc. (OC)	TAF	48	1,11 (3,67)	-1,93 (-3,46, -0,40) p=0,012
			PLC	50	3,04 (4,03)	
		18 msc. (OC)	TAF	48	1,55 (4,23)	-1,65 (-3,37; 0,07) p=0,066
			PLC	46	3,20 (4,27)	
	Zmiana złożonego wyniku $\Sigma 7$ NTs nds względem wartości wyjściowych					
	Fx-006 (Coelho2013)	24 msc.	TAF	37	0,9 (4,01)	nd
		30 msc.		32	1,51 (3,39)	
	Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)		10	0,55 (2,66)	
		12 msc. (52 tyg.)		10	1,04 (2,99)	
		18 msc. (78 tyg.)		8	1,92 (5,13)	
Zmiana złożonego wyniku $\Sigma 5$ NTs nds względem wartości wyjściowych						

	Fx1A-201 (Merlini 2013)	12 msc.	TAF	b.d.	0,2 (3,62) [-1,5; 1,8]	nd
	Skorygowana zmiana złożonego wyniku 5 NCS nds†					
	Fx1A-201 (Merlini 2013)	12 msc.	TAF	b.d.	0,3 (5,16) [-2,1; 2,6]	
Złożony wynik funkcji włókien małych (cienkich) nerwów	Zmiana złożonego wyniku funkcji włókien małych (cienkich) nerwów (Σ3 NTSF nds)					
	Fx-005 (Coelho 2012, [redacted])	6 msc. (OC)	TAF	60	0,23 (1,86)	-0,47 (-1,18; 0,24) p=0,190
			PLC	57	0,70 (2,04)	
		12 msc (OC)	TAF	48	0,37 (2,01)	-0,91 (-1,71; -0,11); p=0,018
			PLC	50	1,28 (2,05)	
	18 msc. (OC)	TAF	48	0,32 (2,15)	-1,26 (-2,15; -0,37); p=0,005	
		PLC	46	1,58 (2,24)		
	Zmiana złożonego wyniku Σ3 NTSF nds względem wartości wyjściowych					
	Fx-006 (Coelho2013)	24 msc.	TAF	36	1,1 (2,28)	nd
		30 msc.		32	1,23 (2,15)	
Ando Yukio 2016	6 msc. (26 tyg.)	10		0,16 (1,62)		
	12 msc. (52 tyg.)	10		-0,13 (1,33)		
	18 msc. (78 tyg.)	8		0,40 (1,99)		

W badaniu Fx-005 wynik funkcji włókien dużych był istotnie statystycznie korzystniejszy w ramieniu TAF względem ramienia PLC jedynie w 12 miesiącu obserwacji (MD=-1,93 [-3,46, -0,40], p=0,012), w 6 i 18 miesiącu obserwacji nie uzyskano IS. Wynik funkcji włókien małych wykazał IS przewagę TAF nad PLC w 12 (MD=-0,91 [-1,71; -0,11], p=0,018) i 18 miesiącu obserwacji (MD=-1,26 [-2,15; -0,37]; p=0,005), w 6 miesiącu obserwacji nie wykazano IS różnicy między grupami.

W badaniu Fx-006 w czasie 24 i 30 miesięcy nie zaobserwowano pogorszenia wyniku w tych dwóch parametrach. Natomiast w badaniu Ando Yukio 2016 po 18 miesiącach leczenia TAF odnotowano niewielki wzrost wyniku dla włókien małych i dużych. W badaniu Fx1A-201 nie zaobserwowano w czasie 12 miesięcy obserwacji istotnej progresji choroby w zakresie włókien dużych.

Wskaźnik mBMI

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie wskaźnika mBMI.

Tabela 26. Wskaźnik mBMI dla TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 i dla TAF na podstawie badań jednoramiennych.

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji / Łączny czas ekspozycji na TAF (badania jednoramienne)	Interwencja	Liczba/Ilość	Średnia zmiana (SD) / (SE); [95% CI]	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Wskaźnik mBMI (g/l x kg/m²)					
Fx-005 (Coelho 2012)	6 msc. (OC)	TAF	60	+17,39 (71,26)	49,78 (23,79; 75,77) p=0,003
		PLC	56	-32,39 (71,47)	
	12 msc (OC)	TAF	49	+19,43 (64,40)	52,84 (23,84; 81,84); p=0,0007
		PLC	50	-33,41 (81,95)	
	18 msc. (OC)	TAF	49	+39,3 (80,5)	73,10 (40,81; 105,39); p<0,0001
		PLC	46	-33,8 (80,03)	
Fx-006 (Coelho2013, Suhr 2014)	30 msc.	TAF	33	16 (18)	nd
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	12 msc.		60	28,5 [7,9; 49,1]	
	24 msc.		52	28,2 [3,5; 52,9]	
	42 msc.		22	16,3 [-27,5; 60,1]	

	54 msc.		25	-15 [-64,6; 34,7]
	66 msc.		24	-7,8 [-44,3; 28,8]
Fx1A-303 (Barroso 2017)	54 msc.		28	-7,1 (20,3)
	66 msc.		27	-2,7 (20,00); [-42,5; 37,1]
	48 msc.		10	-1,0 (0,6); [-2,2; 0,2]
Fx1A-201 (Merlin 2013)	6 msc.		17	-22,40 (18,7); [-62,0; 17,2]
	12 msc.		16	16,60 (22,3); [-31,0; 4,2]
Ando Yukio 2016	6 msc.		10	26,6 (19,6)
	12 msc.		10	64,9 (25,3)
	EOS		7	53,7 (30,8)

W badaniu Fx-005 zaobserwowano we wszystkich okresach obserwacji istotną statystycznie przewagę grupy TAF nad grupą PLC. W badaniu Fx-006 wskaźnik mBMI był stabilny w okresie obserwacji 24 i 30 miesięcy w grupie TAF. W badaniu Ando Yukio 2016 odnotowano wzrost mBMI po 6 i 12 miesiącach leczenia. W pozostałych badaniach zaobserwowano niewielki spadek wskaźnika.

Stabilizacja tetrameru TTR

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie stabilizacji tetrameru TTR.

Tabela 27. Stabilizacja tetrameru TTR; TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 (EMA 2011).

Okres obserwacji	n / N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	TAF	PLC			
8 tyg.	62/63 (98,4)	4/60 (6,7)	14,76 (5,72; 38,07)	0,92 (0,85; 0,99)	2 (2; 2)
6 msc.	59/59 (100)	3/58 (5,2)	43,56 (21,14; 89,77)	-	-
12 msc.	47/48 (97,9)	1/50 (2,0)	48,96 (7,03; 340,93)	0,96 (0,90; 1,02)	2 (1; 2)
18 msc.	47/48 (97,9)	0/44 (0,0)	48,23 (21,37; 108,83)	-	-

Stabilizację tetrameru TTR we wszystkich okresach obserwacji uzyskał statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów z grupy TAF w porównaniu do PLC (na podstawie parametru RR). Prawie wszyscy pacjenci w badaniu z grupy TAF uzyskali stabilizację parametru (97,9%-100%). Stabilizacja TTR jest głównym wyznacznikiem skuteczności leczenia TTR-FAP.

Tabela 28. Stabilizacja tetrameru TTR dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-303, Fx1A-201, Ando Yukio 2016).

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	n (%)
Stabilizacja tetrameru TTR			
Fx-006 (Coelho 2013)†	24 msc.	b.d.	b.d. (94,6)
	30 msc.	b.d.	b.d. (94,1)
Fx1A-201 (Merlin 2013)	6 tyg.	19	18 (94,7)
	6 msc.	18	18 (100,0)
	12 msc.	17	17 (100,0)
Ando Yukio 2016	8 tyg.	10	10 (100,0)
	6 msc. (26 tyg.)	10	10 (100,0)
	12 msc. (52 tyg.)	10	9 (90,0)
	18 msc. (78 tyg.)	10	8 (80,0)

W badaniu Fx-006 stabilizacja tetrameru TTR utrzymywała się na zbliżonym poziomie jak w badaniu Fx-005, ponad 90%. W pozostałych badaniach także wykazano wysoki odsetek pacjentów z stabilizacją tego parametru.

Następujące wyniki analizy skuteczności dotyczą jedynie badań jednoramiennych.Stan sprawności pacjenta w skali Karnofsky'ego

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie stanu sprawności pacjenta w skali Karnofsky'ego.

Tabela 29. Pogorszenie wyniku w skali Karnofsky'ego (Fx1A-303, Fx1A-201).

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	Średnia zmiana (SD); [95% CI]
Zmiana wyniku w skali Karnofsky'ego względem wartości wyjściowych†			
Fx1A-303 (Barroso 2017)	48 msc.	10	-13,4 (3,3) [-20,4; -6,4]
Fx1A-201 (NCT00630864)	6 msc.	19	-1,10 (5,67)
	12 msc.	18	-3,30 (5,94)

W badaniu Fx1A-201 nie odnotowano istotnie statystycznej różnicy w zmianie liczby punktów względem stanu początkowego. W badaniu Fx1A-303 po 48 miesiącu zaobserwowano istotny statystycznie spadek liczby punktów względem wartości z początku badania (MD=-13,4 [-20,4; -6,4]).

Progresja choroby

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie progresji choroby.

Tabela 30. Progresja choroby związana z upośledzeniem poruszania się, TAF (Ando Yukio 2016).

Badanie	Okres obserwacji	Tafamidis		
		N	n	%*
Zdolność poruszania się (brak zmian)				
Ando Yukio 2016	26 tyg	10	7	70
	78 tyg	8	3	37,5
Zdolność poruszania się (poprawa)				
Ando Yukio 2016	26 tyg	10	1	10
	78 tyg	8	1	8
Zdolność poruszania się (pogorszenie)				
Ando Yukio 2016	26 tyg	10	2	20
	78 tyg	8	4	50

W badaniu Ando Yukio 2016 ponad połowa pacjentów zachowała zdolność chodzenia.

Tabela 31. 6-letni wskaźnik choroby związany ze stopniem upośledzenia zdolności poruszania się dla TAF (Fx1A-303).

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji	Tafamidis
		Wskaźnik progresji %, (95% CI)
6-letni wskaźnik choroby związany ze stopniem upośledzenia zdolności poruszania się		
Fx1A-303 (Barroso 2017)	do 6 lat	5,5% (1,4; 20,2)

Pogorszenie zdolności poruszania się w ciągu 6-letniego okresu obserwacji zaobserwowano u 2 chorych.

Analiza post-hoc do badania Fx-005

W badaniu Fx-005 część wyników przedstawiono wyłącznie dla chorych, dla których dostępne były dane, autorzy publikacji Keohane 2017 wykonali analizę post hoc z wykorzystaniem odpowiednich metod statystycznych. Wyniki z tej analizy potwierdziły, iż terapia tafamidem opóźnia progresję choroby u pacjentów we wczesnym stadium TTR-FAP.

Tabela 32. Wyniki analizy post-hoc: zmiana wyniku w skali NIS-LL, NIS-LL + Σ 3, NIS-LL + Σ 7, mBMI, TQOL; TAF vs PLC (Fx-005) – publikacja Keohane 2017.

Analiza skorygowane o dane początkowe					
Punkt końcowy	Okres obserwacji	I	N	Średnia zmiana (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Zmiana wyniku w skali NIS-LL	12 msc.	TAF	49	1,5 (-0,01; 3,0)	3,0 (0,9; 5,2); p=0,007
		PLC	50	4,5 (3,0; 6,1)	
	18 msc.	TAF	48	2,9 (1,1; -4,8)	2,7 (0,1; -5,2); p=0,043
		PLC	47	5,6 (3,8; 7,4)	
Zmiana wyniku NIS-LL + Σ 3	12 msc.	TAF	48	1,6 (-0,1; 3,2)	4,5 (2,2; 6,8); p=0,001
		PLC	50	6,1 (4,4; 7,8)	
	18 msc.	TAF	48	3,0 (1,1; 4,9)	4,5 (1,8; 7,2); p=0,001
		PLC	46	7,5 (5,6; 9,4)	
Zmiana wyniku NIS-LL + Σ 3	12 msc.	TAF	48	2,4 (0,4; 4,3)	5,5 (2,8; 8,2); p=0,0001
		PLC	50	7,8 (5,9; 9,8)	
	18 msc.	TAF	48	4,3 (2,0; 6,6)	4,8 (1,5; ,0); p=0,04
		PLC	46	9,1 (6,7; 11,4)	
Wieloczynnikowa analiza wrażliwości z zastosowaniem metody O'Brien i Pocock					
Punkt końcowy	Okres obserwacji	I	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian, p
Zmiana wyniku w skali NIS-LL	18 msc.	TAF	48	2,2 (4,4)	MD = 3,0; p=0,037
		PLC	44	5,2 (8,7)	
Zmiana wyniku Σ 3		TAF	48	0,3 (2,1)	MD = 1,3; p=0,009
		PLC	44	1,6 (2,5)	
Zmiana wyniku Σ 7		TAF	48	1,2 (3,9)	MD = 2,4; p=0,009
		PLC	44	3,6 (4,7)	
Zmiana wyniku mBMI \pm		TAF	48	39,3 (75,1)	MD = 67,3; p=0,0002
		PLC	44	-27,9 (89,0)	
Zmiana wyniku TQOL		TAF	48	2,0 (14,8)	MD = 1,18; p=0,240
		PLC	44	7,1 (25,7)	
Złożony punkt końcowy (wynik sumaryczny)	Wielowymiarowa analiza pięciu kluczowych wyników analizy skuteczności (NIS-LL, Σ 3, Σ 7, mBMI i TQOL) z zastosowaniem wieloczynnikowej analizy statystycznej metodą O'Brien i Pocock wykazała istotną ogólną poprawę skuteczności w grupie leczonej tafamidem w stosunku do placebo (p <0.0001).				

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania TAF z PLC na podstawie badania Fx-005 oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-201, Fx1A-303, Yukio Ando 2016).

Tabela 33. Zgony, TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 i dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-303, Fx1A-201, Ando Yukio 2016).

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji / Łączny czas ekspozycji na TAF (bad. jednoramienne)	n / N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		TAF	PLC		
Zgony (badanie RCT)					
Fx-005 (Coelho 2012)	18 msc.	2/65 (3,1)	3/63 (4,8)	0,65 (0,11; 3,74)	-0,02 (-0,08; 0,05)
Zgony (badania jednoramienne)					
Fx-006 (Coelho 2013)	30 msc.	44/0 (0,0)	nd	nd	nd
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71/1 (1,4)			
Fx1A-303 (Barroso2017)	5,1 (0,8) lat	38/2 (5,3)			
	3,6 (1,0) lat	18/4 (22,2)			
Fx1A-201 (Merlin 2013)	12 msc.	21/0 (0,0)			
Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10/2 (20,0)			

W badaniu Fx-005 odnotowano łącznie 5 zgonów, które były wynikiem powikłań przeszczepienia wątroby: 2 w grupie TAF i 3 w PLC. W trakcie badania Fx-006 i Fx1A-201 nie wystąpił żaden przypadek zgonu. Natomiast w badaniach Ando Yukio 2016 i Fx1A-303 odnotowano po 2 zgony, w tym nagła śmierć i samobójstwo.

Tabela 34. Utrata pacjentów z badania; TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 i dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-303, Fx1A-201, Ando Yukio 2016).

Rodzaj badania	Badanie (publikacje)	Okres obserwacji / Łączny czas ekspozycji na TAF (badania jednoramienne)	n / N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
			TAF	PLC		
Rezygnacje z badania ogółem[^]						
Badanie RCT	Fx-005 (Coelho 2012)	18 msc	18/65 (27,7)	19/63 (30,2)	0,92 (0,53; 1,58)	-0,02 (-0,18; 0,13)
Badania jednoramienne	Fx-006 (Coelho 2013)	30 msc.	44 / 11 (25,0)	nd	nd	nd
	Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71/22 (31,0)			
	Fx1A-303 (Barroso2017)	5,1 (0,8) lat	38/4 (10,5)			
		3,6 (1,0) lat	18/9 (50,0)			
	Fx1A-201 (Merlin 2013)	12 msc.	21/3 (14,3)			
Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10/3 (30,0)				
Rezygnacje z powodu AEs						
Badanie RCT	Fx-005 (Coelho 2012)	18 msc	4/65 (6,2)	3/63 (4,8)	1,29 (0,30; 5,54)	0,01 (-0,06; 0,09)
Badania jednoramie-	Fx-006 (Coelho 2013)	30 msc.	44/0 (0,0)	nd	nd	nd

nne	Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71/3 (4,2)			
	Fx1A-303 (Barroso2017)	5,1 (0,8) lat	38/1 (2,6)			
		3,6 (1,0) lat	18/2 (11,1)			
	Fx1A-201 (Merlin 2013)	12 msc.	21/1 (4,8)			
Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10/0 (0,0)				
Rezygnacje z powodu przeszczepienia wątroby						
Badanie RCT	Fx-005 (Coelho 2012)	18 msc	13/65 (20,0)	13/63 (20,6)	0,97 (0,49; 1,93)	-0,01 (-0,15; 0,13)
Badania jednoramienne	Fx-006 (Coelho 2013)	30 msc.	44/4 (9,1)	nd	nd	nd
	Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71/13 (18,3)			
	Fx1A-201 (Merlin 2013)	12 msc.	21/2 (9,5)			
Utraty pacjentów z powodu zgonu						
Badania jednoramienne	Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71/1 (1,4)	nd	nd	nd
	Fx1A-303 (Barroso 2017)	5,1 (0,8) lat	38/2 (5,3)			
		3,6 (1,0) lat	18/4 (22,2)			
	Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10/2 (20,0)			

W badaniu Fx-005 częstość przerwania udziału w badaniu z powodu AEs i przeszczepienia wątroby była podobna w grupie TAF i PLC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 w okresie obserwacji 18 miesięcy.

Punkt końcowy	n / N (%)		RR/OR (95% CI)	RD (95% CI)
	TAF	PLC		
Fx-005 (Coelho 2012)				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6/65 (9,2)	5/63 (7,9)	1,16 (0,37; 3,62)	0,01 (-0,08; 0,11)
Fx-005 (EMA 2011)				
Zakażenie dróg moczowych±	2/65 (3,1)	0/63 (0,0)	7,28 (0,45; 117,68)	-
Zaburzenie przewodnictwa	1/65 (1,5)	0/63 (0,0)	7,17 (0,14; 361,27)	-
Zakażenie miejscowe	1/65 (1,5)	0/63 (0,0)	7,17 (0,14; 361,27)	-
Zapalenie płuc	1/65 (1,5)	0/63 (0,0)	7,17 (0,14; 361,27)	-
Zakażenie wirusowe	1/65 (1,5)	0/63 (0,0)	7,17 (0,14; 361,27)	-
Pokrzywka	1/65 (1,5)	0/63 (0,0)	7,17 (0,14; 361,27)	-
Anemia (niedokrwistość)	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Amyloidoza serca	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Nudności	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Wymioty	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-

Zapalenie żyły w miejscu umieszczenia cewnika	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Obrzęk obwodowy	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Zapalenie naczyń chłonnych	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Zakażenie wywołane przez szczepy Staphylococcus	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Oparzenie 3. stopnia	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Omdlenie	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Odma opłucnowa	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-
Nagły stan nadciśnieniowy	0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)	-

W badaniu Fx-005 w grupie TAF wystąpiło 9,2%, a w grupie PLC 7,9% ciężkich zdarzeń niepożądanych. Brak istotnych statystycznie różnic. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem było zakażenie dróg moczowych.

Tabela 36. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem; TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 w okresie obserwacji 18 miesięcy.

n / N (%)		RR/OR (95% CI)	RD (95% CI)
TAF	PLC		
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem (EMA 2011)			
2/65 (3,1)	2/63 (3,2)	0,97 (0,14; 6,67)	-0,00 (-0,06; 0,06)
Zakażenie dróg moczowych (EMA 2011)			
1/65 (1,5)	0/63 (4,8)	7,17 (0,14; 361,27)^	-
Pokrzywka (Coelho 2012)			
1/65 (1,5)	0/63 (0,0)	7,17 (0,14; 361,27)^	-
Niedokrwistość (EMA 2011)			
0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)^	-
Omdlenie (Coelho 2012)			
0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)^	-
Wymioty (EMA 2011)			
0/65 (0,0)	1/63 (1,6)	0,13 (0,00; 6,61)^	-

W badaniu Fx-005 ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem zostały zaobserwowane u 3,1% pacjentów w grupie TAF i 3,2% w grupie PLC. Poszczególne zdarzenia z każdej kategorii nie występowały u więcej niż jednego pacjenta.

Tabela 37. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-303, Fx1A-201, Ando Yukio 2016).

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs)			
Fx-006 (Coelho 2013)	30 msc.	44	5 (11,4)
Fx1A-303	5,1 (0,8) lat	38	6 (15,8)

(Barroso 2017)	3,6 (1,0) lat	18	10 (55,6)
Fx1A-201 (Merlin 2013)	12 msc.	21	8 (38,1)
Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10	7 (70,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane (lub prawdopodobnie związane) z leczeniem			
Fx-006 (EMA 2011)	30 msc.	44	1 (2,3)
Fx1A-303 (Barroso 2017)	5,1 (0,8) lat	38	1 (2,6)
	3,6 (1,0) lat	18	0 (0,0)
Fx1A-201 (EMA 2011)	12 msc.	21	3 (14,3)
Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10	1 (10,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zagrażające życiu			
Fx-006 (Coelho 2013)	30 msc.	44	0 (0,0)

Tabela 38. Ciężkie zdarzenia niepożądane dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-201, Fx1A-303, Ando Yukio 2016).

Punkt końcowy	Tafamidis, n (%)				
	Fx-006 &	Fx1A-303		Fx1A-201	Ando Yukio 2016
	30 msc. [N=44]	5,1 (0,8) lat [N=38]	3,6 (1,0) lat [N=18]	12 msc. [N=21]	do 78 tyg. [N=10]
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Wymioty	2 (4,6)	-	-	0 (0,0)	-
Nudności	1 (2,3)	-	-	0 (0,0)	-
Reakcje nadwrażliwości	1 (2,3)	-	-	0 (0,0)	-
Posocznica odcewnikowa	1 (2,3)	-	-	0 (0,0)	-
Posocznica	-	0 (0,0)	1 (5,6)	-	-
Reakcja w miejscu cewnika	1 (2,3)	-	-	-	-
Spadek elektrolitów we krwi	1 (2,3)	-	-	0 (0,0)	-
Chłoniak	1 (2,3)	-	-	0 (0,0)	-
Zmiany skórne	1 (2,3)	-	-	0 (0,0)	-
Niewydolność serca	-	1 (2,6)	1 (5,6)	-	-
Ból w klatce piersiowej	-	1 (2,6)	2 (11,1)	-	-
Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	-
Przemijający atak niedokrwienny	-	2 (5,3)	0 (0,0)	1 (4,8)	-
Blok przedsionkowo-komorowych	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	1 (10,0)
Zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego	0 (0,0)	-	-	-	1 (10,0)
Niedrożność	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	1 (10,0)
Nagła śmierć	-	-	-	-	1 (10,0)
Bakteryjne zapalenie płuc	-	-	-	-	3 (30,0)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	-	-	-	-	1 (10,0)
Oparzenie trzeciego stopnia	-	-	-	-	1 (10,0)
Zmniejszenie apetytu	-	-	-	-	1 (10,0)
Samobójstwo	-	-	-	-	1 (10,0)
Zwężenie tętnicy wieńcowej	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-

Trudności z defekacją	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-
Apatia (ogólne złe samopoczucie)	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-
Upadek	0 (0,0)	-	-	2 (9,5)	-
Złamanie awulsyjne	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-
Złamanie stawu skokowego	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-
Zapalenie stawów	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-
Nietrzymanie moczu	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-
Zespół cieśni nadgarstka	0 (0,0)	-	-	1 (4,8)	-

Z badania Fx-006 wynika, że u 5 chorych wystąpiło łącznie 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego zagrażającego życiu. W badaniu Barroso 2017 częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących TAF wynosiła 35,7%. Z badania Fx1A-201 wynika, że u 8 chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 miesięcy okresu obserwacji, to m.in. przemijający napad niedokrwienny mózgu, zespół cieśni nadgarstka, blok przedsionkowo-komorowy, zwężenie tętnicy wieńcowej, masy kałowe w podbrzuszu, niedrożność przepuszczająca jelita cienkiego. W badaniu Fx1A-201 zaznaczono, iż może istnieć związek ciężkich zdarzeń niepożądanych z leczeniem. Jednak w badaniu nie zaobserwowano żadnego zdarzenia niepożądanego, które mogłoby zagrażać życiu pacjenta. W badaniu Ando Yukio zaobserwowano największą częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. 13 SAEs wystąpiło u 7 pacjentów.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane ogółem; TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 (Coelho 2012) w okresie obserwacji 18 miesięcy.

n / N (%)		RR/OR (95% CI)	RD (95% CI)
TAF	PLC		
Zdarzenia niepożądane ogółem			
60/65 (92,3)	61/63 (96,8)	0,95 (0,88; 1,04)	-0,05 (-0,12; 0,03)

W badaniu Fx-005 zdarzenia niepożądane zaobserwowano u niemalże wszystkich chorych. Ryzyko względne wystąpienia AEs ogółem wynosi 0,95 i nie ma wykazanej istotności statystycznej.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem; TAF vs PLC na podstawie badania Fx-005 () okres obserwacji 18 miesięcy.

Punkt końcowy	n / N (%)		RR/OR (95% CI)	RD (95% CI)
	TAF	PLC		

W badaniu Fx-005 wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem. Istotną statystycznie różnicę między grupami zaobserwowano w przypadku: . W grupie TAF częstość ich wystąpienia było znacząco niższa niż w grupie PLC.

Tabela 41. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AEs występujące u $\geq 5\%$ pts); TAF vs PLC na podstawie Fx-005 (Coelho 2012) okres obserwacji 18 miesięcy.

Punkt końcowy	n / N (%)		RR/OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	TAF	PLC			
Biegunka	17/65 (26,2)	11/63 (17,5)	1,50 (0,76; 2,94)	0,09 (-0,06; 0,23)	nd
Zakażenie dróg moczowych	15/65 (23,1)	8/63 (12,7)	1,82 (0,83; 3,98)	0,10 (-0,03; 0,24)	nd
Ból kończyn	11/65 (16,9)	6/63 (9,5)	1,78 (0,70; 4,51)	0,07 (-0,04; 0,19)	nd
Grypa	10/65 (15,4)	9/63 (14,3)	1,08 (0,47; 2,47)	0,01 (-0,11; 0,13)	nd
Ból głowy	10/65 (15,4)	12/63 (19,0)	0,81 (0,38; 1,73)	-0,04 (-0,17; 0,09)	nd
Zapalenie nosogardła	9/65 (13,8)	8/63 (12,7)	1,09 (0,45; 2,65)	0,01 (-0,11; 0,13)	nd
Ból nadbrzusza	8/65 (12,3)	2/63 (3,2)	3,88 (0,86; 17,55)	0,09 (0,0005; 0,18)	NNH: 11 (5; 2000)
Nudności	8/65 (12,3)	8/63 (12,7)	0,97 (0,39; 2,42)	-0,00 (-0,12; 0,11)	nd
Wymioty	7/65 (10,8)	8/63 (12,7)	0,85 (0,33; 2,20)	-0,02 (-0,13; 0,09)	nd
Zmniejszone łzawienie	6/65 (9,2)	7/63 (11,1)	0,83 (0,30; 2,34)	-0,02 (-0,12; 0,09)	nd
Ból mięśni	5/65 (7,7)	2/63 (3,2)	2,42 (0,49; 12,04)	0,05 (-0,03; 0,12)	nd
Punkcikowate zapalenie rogówki	5/65 (7,7)	3/63 (4,8)	1,62 (0,40; 6,48)	0,03 (-0,05; 0,11)	nd
Ból pleców	5/65 (7,7)	4/63 (6,3)	1,21 (0,34; 4,31)	0,01 (-0,08; 0,10)	nd
Zakażenie pochwy	4/65 (6,2)	1/63 (1,6)	3,88 (0,45; 33,74)	0,05 (-0,02; 0,11)	nd
Obrzęk obwodowy	4/65 (6,2)	8/63 (12,7)	0,48 (0,15; 1,53)	-0,07 (-0,17; 0,04)	nd
Zaparcia	4/65 (6,2)	7/63 (11,1)	0,55 (0,17; 1,80)	-0,05 (-0,15; 0,05)	nd
Zapalenie gardła	4/65 (6,2)	5/63 (7,9)	0,78 (0,22; 2,76)	-0,02 (-0,11; 0,07)	nd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4/65 (6,2)	3/63 (4,8)	1,29 (0,30; 5,54)	0,01 (-0,06; 0,09)	nd
Oparzenia termiczne	4/65 (6,2)	5/63 (7,9)	0,78 (0,22; 2,76)	-0,02 (-0,11; 0,07)	nd
Niepokój	4/65 (6,2)	3/63 (4,8)	1,29 (0,30; 5,54)	0,01 (-0,06; 0,09)	nd

Depresja	4/65 (6,2)	3/63 (4,8)	1,29 (0,30; 5,54)	0,01 (-0,06; 0,09)	nd
Zaburzenia erekcji	4/65 (6,2)	4/63 (6,3)	0,97 (0,25; 3,71)	-0,00 (-0,09; 0,08)	nd
Parestezje	3/65 (4,6)	10/63 (15,9)	0,29 (0,08; 1,01)	-0,11 (-0,22; -0,01)	NNT: 10 (5; 100)
Ból brzucha	3/65 (4,6)	5/63 (7,9)	0,58 (0,15; 2,33)	-0,03 (-0,12; 0,05)	nd
Zmniejszenie masy ciała	3/65 (4,6)	5/63 (7,9)	0,58 (0,15; 2,33)	-0,03 (-0,12; 0,05)	nd
Zawroty głowy typu vertigo	3/65 (4,6)	4/63 (6,3)	0,73 (0,17; 3,12)	-0,02 (-0,10; 0,06)	nd
Neuralgia	2/65 (3,1)	12/63 (19,0)	0,16 (0,04; 0,69)	-0,16 (-0,27; -0,05)	NNT: 7 (4; 20)
Ból gardła i krtani	2/65 (3,1)	7/63 (11,1)	0,28 (0,06; 1,28)	-0,08 (-0,17; 0,01)	nd
Skurcz mięśni	2/65 (3,1)	7/63 (11,1)	0,28 (0,06; 1,28)	-0,08 (-0,17; 0,01)	nd
Blok przedsionkowo-komorowych 1. stopnia	2/65 (3,1)	6/63 (9,5)	0,32 (0,07; 1,54)	-0,06 (-0,15; 0,02)	nd
Zawroty głowy (dizziness)	2/65 (3,1)	4/63 (6,3)	0,48 (0,09; 2,55)	-0,03 (-0,11; 0,04)	nd
Niedoczulica	1/65 (1,5)	4/63 (6,3)	0,24 (0,03; 2,11)	-0,05 (-0,12; 0,02)	nd
Zmęczenie	0/65 (0,0)	6/63 (9,5)	0,12 (0,02; 0,62)	-	-
Anemia (niedokrwistość)	0/65 (0,0)	5/63 (7,9)	0,12 (0,02; 0,73)	-	-

W badaniu Fx-005 odnotowano istotne statystycznie różnice w przypadku: neuralgii, parestezji, zmęczenia oraz niedokrwistości, które częściej występowały w grupie PLC.

Tabela 42. Poważne zdarzenia niepożądane dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx1A-303, Ando Yukio 2016).

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	n (%)
Poważne zdarzenia niepożądane			
Fx1A-303 (Barroso2017)	5,1 (0,8) lat	38	7 (18,4)
	3,6 (1,0) lat	18	6 (33,3)
Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10	3 (30,0)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
Fx1A-303 (Barroso 2017)	5,1 (0,8) lat	38	1 (2,6)
	3,6 (1,0) lat	18	0 (0,0)

W badaniu Fx1A-303 u 13 pacjentów, którzy stosowali TAF wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Tylko u jednego pacjenta stwierdzono, iż może mieć to związek z zastosowanym leczeniem.

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane ogółem dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-303, Fx1A-01, Ando Yukio 2016).

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	n (%*)
Zdarzenia niepożądane ogółem			
Fx-006 (Coelho 2013)	30 msc.	44	37 (84,1)
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71	69 (97,2)
Fx1A-303 (Barroso2017)	5,1 (0,8) lat	38	35 (92,1)
	3,6 (1,0) lat	18	18 (100,0)
Fx1A-01 (Merlin 2013)	12 msc.	21	17 (81,0)
Ando Yukio 2016	do 78 tyg.	10	10 (100,0)

Tabela 44. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane dla TAF na podstawie badań jednoramiennych (Fx-006, Fx1A-201, Fx1A-303, Ando Yukio 2016).

Punkt końcowy	Tafamidis, n (%)					
	Fx-006	Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	Fx1A-303 (Barroso 2017)		Fx1A-01	Ando Yukio 2016
	30 msc. [N=44]	do 5,5 lat [N=71]	5,1 (0,8) lat [N=38]	3,6 (1,0) lat [N=18]	12 msc. [N=21]	do 78 tyg. [N=10]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane						
Zakażenie dróg moczowych	5 (11,4)	20 (28,2)	5 (13,2)	3 (16,7)	-	-
Upadek	-	-	0 (0,0)	12 (66,7)	5 (24,0)	-
Duszność	-	-	-	-	3 (14,0)	-
Grypa	3 (6,8)	17 (23,9)	2 (5,3)	1 (5,6)	-	1 (10,0)
Oparzenie termiczne	4 (9,1)	10 (14,1)	5 (13,2)	1 (5,6)	-	3 (30,0)
Ból głowy	2 (4,5)	14 (19,7)	4 (10,5)	1 (5,6)	-	1 (10,0)
Zapalenie nosogardzieli	5 (11,4)	18 (25,4)	5 (13,2)	0 (0,0)	-	5 (50,0)
Wymioty	3 (6,8)	8 (11,3)	-	-	3 (14,0)	2 (20,0)
Biegunka	4 (9,1)	16 (22,5)	2 (5,3)	4 (22,2)	5 (24,0)	1 (10,0)
Punkcikowate zapalenie rogówki	3 (6,8)	9 (12,7)	-	-	-	-
Niepokój	1 (2,3)	9 (12,7)	-	-	-	1 (10,0)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (4,5)	11 (15,5)	3 (7,9)	3 (16,7)	-	-
Suchość w obrębie oka	2 (4,5)	6 (8,5)	-	-	-	1 (10,0)
Niewydolność serca	-	-	3 (7,9)	3 (16,7)	-	-
Niedoczulica	-	6 (8,5)	0 (0,0)	4 (22,2)	-	1 (10,0)
Obrzęk obwodowy	-	4 (5,6)	3 (7,9)	4 (22,2)	-	-
Ból kończyn	-	14 (19,7)	2 (5,3)	2 (11,1)	4 (19,0)	1 (10,0)
Ból stawów	-	6 (8,5)	3 (7,9)	2 (11,1)	-	-
Zawroty głowy	-	5 (7,0)	3 (7,9)	3 (16,7)	3 (14,0)	-
Zawroty głowy typu <i>vertigo</i>	-	5 (7,0)	-	-	-	-
Zmęczenie	-	4 (5,6)	1 (2,6)	2 (11,1)	-	-
Zaburzenia rytmu serca (arytmia)	-	-	-	-	8 (44,4)	-
Oslabienie mięśni	-	-	2 (5,3)	3 (16,7)	-	5 (50,0)
Neuropatia obwodowa	-	-	1 (2,6)	4 (22,2)	-	-

Niedociśnienie ortostatyczne	-	-	1 (2,6)	5 (27,8)		-
Ból pleców	-	12 (16,9)	5 (13,2)	0 (0,0)		1 (10,0)
Zaparcia	-	8 (11,3)	3 (7,9)	1 (5,6)	3 (14,0)	-
Kaszel	-	7 (9,9)	2 (5,3)	4 (22,2)	-	1 (10,0)
Zakażenie skóry		4 (5,6)	-		-	
Zakażenie owrzodzenia skóry	-	6 (8,5)	4 (10,5)	0 (0,0)	-	-
Zmiany skórne		4 (5,6)	-	-	-	
Nudności	-	8 (11,3)	3 (7,9)	2 (11,1)	-	2 (20,0)
Owrzodzenie skóry	-	-	2 (5,3)	2 (11,1)	-	1 (10,0)
Trudności w poruszaniu się	-	4 (5,6)	2 (5,3)	0 (0,0)	-	-
Odleżyny	-	-	1 (2,6)	2 (11,1)	-	1 (10,0)
Depresja	-	10 (14,1)	4 (10,5)	1 (5,6)	-	-
Zapalenie gardła	-	9 (12,7)	2 (5,3)	0 (0,0)	-	-
Ropień zęba	-	6 (8,5)	1 (2,6)	0 (0,0)	-	-
Ból zęba	-	4 (5,6)	-	-	-	
Infekcje zęba	-	4 (5,6)	-	-	-	
Zakażenie pochwy	-	7 (9,9)	3 (7,9)	0 (0,0)	-	-
GGT>3x GGN	6 (13,6)	-	-	-	-	-
Ból nadbrzusza	-	9 (12,7)	-	-	-	-
Zmniejszenie się czasu przerwania filmu łzowego	-	9 (12,7)	-	-	-	-
Neuralgia	-	7 (9,9)	-	-	-	-
Zapalenie żołądka i jelit		6 (8,5)	-	-	-	-
Parestezja		6 (8,5)	-	-	-	-
Łysienie		5 (7,0)	-	-	-	-
Zatrzymanie moczu		5 (7,0)	-	-	-	-
Zmniejszenie masy ciała	-	5 (7,0)	-	-	-	-
Blok przedsionkowo-komorowych (1 / 2. stopnia)	-	5 (7,0)	-	-	-	1 (10,0)
Zaognienie infekcji (ang. <i>burn infection</i>)	-	4 (5,6)	-	-	-	-
Ból proceduralny	-	4 (5,6)	-	-	-	-
Wczesne uczucie sytości	-	4 (5,6)	-	-	-	-
Zapalenie migdałków	-	4 (5,6)	-	-	-	-
Kołatanie serca	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Dyskomfort uszu	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Infekcja uszu	-	5 (7,0)	-	-	-	-
Choroba Meniere'a	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Zaćma	-	-	-	-	-	2 (20,0)
Zapalenie spojówek	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Wyciek z oka	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Zmętnienie ciała szklanego	-	-	-	-	-	2 (20,0)
Obrzęk dziąseł	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Parestezja ust	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Zapalenie jamy ustnej	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Obrzęk	-	-	-	-	-	1 (10,0)

Gorączka	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Zapalenie oskrzeli	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Jęczmień	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Opryszczka ustna	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Grzybica skóry owłosionej głowy	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Grzybica stóp	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Skaleczenie (rana szarpana)	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Uraz kończyn	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Napięcie mięśniowe	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Hiperlipidemia	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Ból w boku	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Skurcze mięśni	-	5 (7,0)	-	-	-	2 (20,0)
Bóle mięśni (mialgia)	-	7 (9,9)	-	-	-	2 (20,0)
Zapalenie ścięgna	-	4 (5,6)	-	-	-	-
Palec spustowy (ang. <i>trigger finger</i>)	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Nowotwór skóry	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Ataksja	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Demencja	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Utrata przytomności	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Bezsenność	-	-	-	-	-	2 (20,0)
Ginekomastia	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Alergiczny nieżyt nosa	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Zespół bezdechu sennego	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Bliстер	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Zapalenie skóry	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Nadpotliwość	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Wysypka	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Słoneczne zapalenie skóry	-	-	-	-	-	1 (10,0)
Pokrzywka	-	-	-	-	-	1 (10,0)

We wszystkich badaniach występowało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u większości pacjentów (ok. 80%). W badaniu Fx-006 zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 84% pacjentów, a najczęstsze to było: wzrost aktywności GGT>3x GGN, zakażenia dróg moczowych, zapalenie nosogardzieli, biegunkę oraz opatrzenie termiczne. W badaniu Fx1A-201 najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaburzenie rytmu serca, biegunka i upadek, a ogółem takie zdarzenia występowały u 81% pacjentów. W badaniu Barroso 2017 ogółem odnotowano u ok. 94% pacjentów wystąpienie zdarzeń niepożądanych, najczęstsze z nich to: upadek, biegunka i niedoczulica. Podobnie sytuacja wyglądała w pozostałych badaniach.

Tabela 45. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem, zakażenia układu moczowego) dla TAF na podstawie badania Fx1A-303.

Badanie (publikacje)	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis	
		N	n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem			
Fx1A-303 (Barroso 2017)	5,1 (0,8) lat	38	11 (28,9)
	3,6 (1,0) lat	18	10 (55,6)
Zakażenia układu moczowego związane z leczeniem			
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	do 5,5 lat	71	8 (11,27)
Fx1A-303 (Barroso2017)	5,1 (0,8) lat	38	1 (2,6)
	3,6 (1,0) lat	18	0 (0,0)

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dla TAF na podstawie badania Fx1A-303.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis, n (%)	
			5,1 (0,8) lat [N=38]	3,6 (1,0) lat [N=18]
Fx1A-303 (Barroso 2017)	Ból głowy	do 6 lat	2 (5,3)	0 (0,0)
	Obrzęk obwodowy		1 (2,6)	1 (5,6)
	Łysienie		0 (0,0)	1 (5,6)
	Arytmia		1 (2,6)	0 (0,0)
	Bakteriuria		1 (2,6)	0 (0,0)
	Zaburzenia serca		1 (2,6)	0 (0,0)
	Niewydolność serca		1 (2,6)	0 (0,0)
	Zawroty głowy		0 (0,0)	1 (5,6)
	Wczesne uczucie sytości		1 (2,6)	0 (0,0)
	Nietrzymanie stolca		0 (0,0)	1 (5,6)
	Zwiększenie poziomu hemoglobiny		0 (0,0)	1 (5,6)
	Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych		0 (0,0)	1 (5,6)
	Uszkodzenie wątroby		1 (2,6)	0 (0,0)
	Oslabienie mięśni		0 (0,0)	1 (5,6)
	Osteopenia		1 (2,6)	0 (0,0)
	Parestezja		1 (2,6)	0 (0,0)
	Wysięk osierdziowy		1 (2,6)	0 (0,0)
Niewydolność nerek	1 (2,6)	0 (0,0)		
Zamazane widzenie	1 (2,6)	0 (0,0)		
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Łączny czas ekspozycji na TAF	Tafamidis, n (%) [N=71]	
Fx1A-303 (Waddington Cruz 2016)	Zakażenia pochwy	do 5,5 lat	1 (1,4)	
	Biegunka		7 (9,86)	

Publikacja Waddington Cruz wskazała, iż 3 zdarzenia niepożądane, które prawdopodobnie mają związek z zastosowanym leczeniem to: zakażenia dróg moczowych, zakażenia pochwy i biegunka. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaobserwowano w badaniu Fx1A-303 u 21 pacjentów, z czego najczęściej występowały: ból głowy i zakażenia układu moczowego.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

THAOS (Mundayat 2018, Stewart 2015a, Stewart 2015b)

Cel: 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).

Metodyka: Międzynarodowy, długoterminowy rejestr THAOS (badanie retrospektywne, kohortowe). Do analizy włączono pacjentów z I stadium TTR-FAP. Większość stanowili chorzy z mutacją genu Val30Met (92,5%) pochodzący z Portugalii (80,2%). 52% chorych stanowili mężczyźni. W badaniu uczestniczyło 529 pacjentów z TTR-FAP (stadium I), w tym 274 pacjentów przyjmujących TAF i 255 pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby. Okres obserwacji obejmował 24 miesiące. Początkowo wszyscy włączeni pacjenci mieli I stadium choroby, natomiast po 24 miesiącach obserwacji 98,6% leczonych tafamidsem i 97,3% pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby nadal miało stadium I. Data odcięcia to 06.01.2015 r.

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.

Parametr	TAF [N=252]	NPCH [N=252]
Wiek, lata	40,36	40,40
Czas trwania TTR, lata	3,18	3,22
Czas terapii TAF, msc	29,11	-
Skala NIS-LL	8,94	7,57
Skala TQOL	23,60	22,11
Skala Karnofsky	88,39	85,59
mBMI (kg/m ² x g/L)	1068,09	1049,43

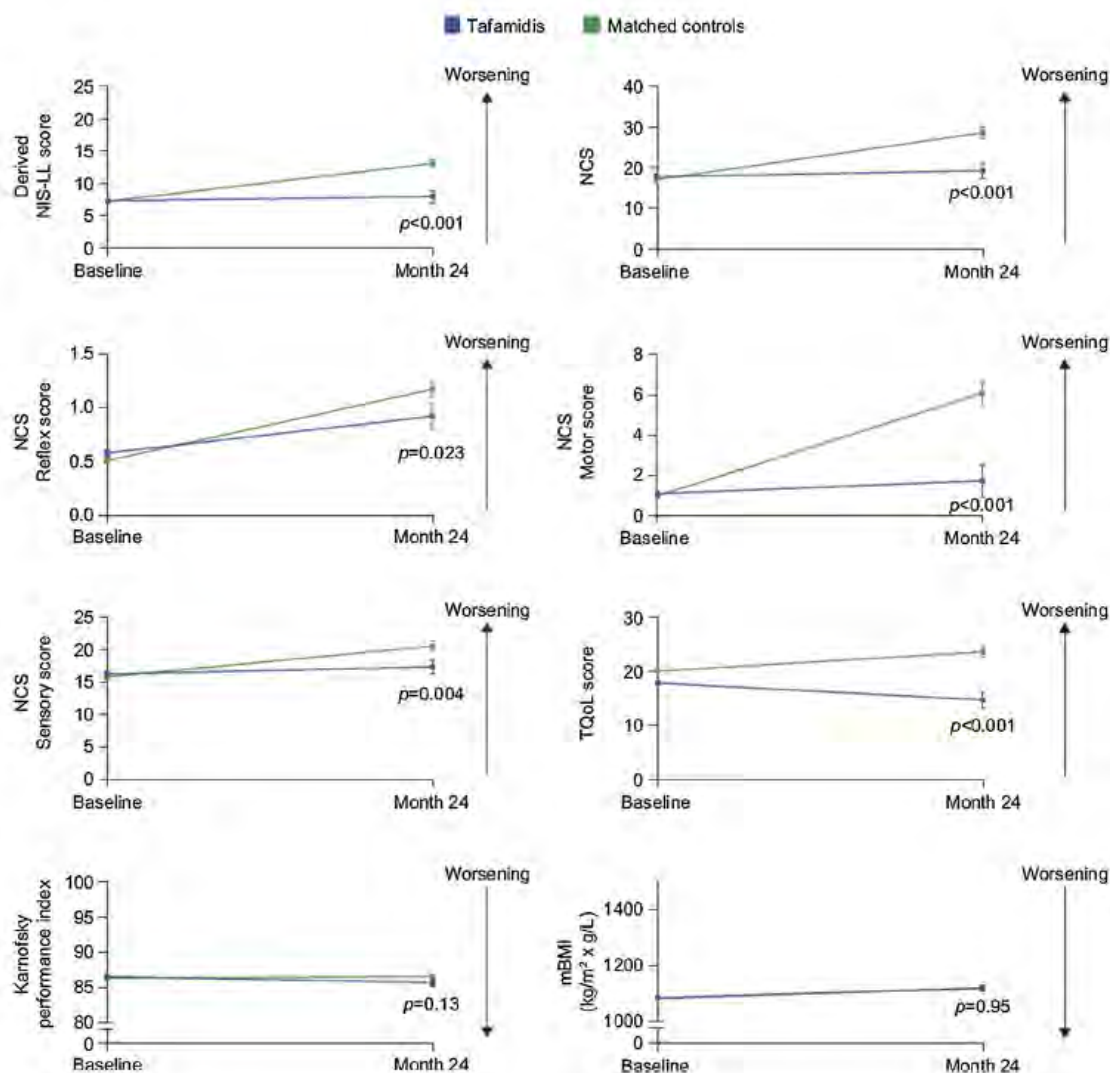
Wyniki:

- Terapia tafamidsem przez przynajmniej 24 msc. wpłynęła istotnie na zmniejszenie progresji choroby w ocenie neurologicznej (NIS-LL, NCS oraz jej podskalach).
- Uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść TAF w ocenie jakości życia (TQOL Score).
- Nie uzyskano istotnych różnic w ocenie mBMI oraz skali Karnofsky'ego.
- Nie odnotowano zgonów w grupie otrzymującej TAF. Z kolei 7 zgonów stwierdzono w grupie kontrolnej, gdzie u 2 chorych przeprowadzono przeszczepienie wątroby. Obliczony parametr HR (nieleczony vs leczony) wyniósł 3,98 (95%: CI 1.55; 10.22); p=0,004 czyli tafamidis istotnie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia chorych.

Tabela 48. 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



Rysunek 1. Dane dotyczące skuteczności praktycznej zaczerpnięto z publikacji Mundayat 2018 (TAF vs NPCH); 2-letni okres obserwacji.

Źródło: Uzupelnienie wymagań minimalnych - AK Wnioskodawcy

Wnioski: Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (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.

Adams 2015

Cel: Ocena miejsca tafamidisu w leczeniu TTR-FAP.

Metodyka: Badanie odbywało się we Francji w latach 2008-2012. W tym okresie zdiagnozowano 131 pacjentów (60% pacjentów z stadium I, 36% z II stadium oraz 4% z stadium III. Do badania włączono 78 pacjentów z TTR-FAP (stadium I), w tym 56 pacjentów przyjmujących TAF, a 16 pacjentów miało przeszczepioną wątrobę. Okres obserwacji trwał od 6 miesięcy do 4,5 lat.

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.

Parametr		TTR-FAP [N=131]
Średni wiek, lata (SD)		59,3 (15,9)
Zaawansowanie choroby	Stadium I	60%
	Stadium II	36%
	Stadium III	4%
Typ mutacji	Val30Met	59%
Skala NIS (stadium choroby I)		27,32 (20)
Problemy z poruszaniem się		71%

Wyniki:

U 14/56 (25%) pacjentów leczonych TAF nastąpiła stabilizacja choroby, która utrzymywała się przez >2 lata (max 4,5 roku).

U 23/56 pacjentów nastąpiło pogorszenie objawów choroby (nasilenie lub pojawienie się trudności w poruszaniu się (n=14); biegunka (n=5) nietrzymanie moczu (n=3); odczuwanie rozległego bólu i występowanie neuropatii czuciowej (n=2), osłabienie kończyn górnych (n=1), początkowe zaburzenia erekcji (n = 1). U 65% pacjentów pogorszenie nastąpiło w 1 roku leczenia.

U 11/23 pacjentów u których nastąpiło pogorszenie objawów przeprowadzono transplantację wątroby.

Wnioski: Leczenie pacjentów z TTR-FAP w stadium I tafamidisem wymaga stałego i długoterminowego monitorowania pacjentów.

Coelho-Ines 2016

Cel: Długotrwałe oszacowanie przeżycia w TTR-FAP.

Metodyka: Badanie odbywało się w Portugalii do grudnia 2015 r. W badaniu uczestniczyło 2980 pacjentów z TTR-FAP, w tym 387 pacjentów z I stadium choroby przyjmujących TAF, 1633 pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby, a 960 pacjentów miało przeszczepioną wątrobę.

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.

Liczba pacjentów, N	
Ogółem	2980
NPCH	1633
TW (I stadium)	960
TAF (I stadium)	387
Średni czas trwania choroby w latach, (SD)	
Chory po przeszczepie	4,2 (2,7)
Chorzy otrzymujący TAF	2,6 (2,2)
Zgony do grudnia 2015, %	
Ogółem	56
Nieleczeni	85
Chory po przeszczepie	28,5
Chorzy otrzymujący TAF	2,8

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Wyniki badania Coelho-Ines 2016

Parametr	TAF	NPCH	TW
5-letni wskaźnik przeżycia (OS)	99,4%	94,6%	93,6%
10-letni-wskaźnik przeżycia (95%: CI)	93,6 % (0,87; 0,97)	59,9 % (0,57; 0,62)	84,0 (0,81; 0,86)
Mediana całkowitego przeżycia (95%: CI)	Nie osiągnięto	11,57 lat (11,9; 11,87)	24,73 lat (23,09; 27,09)
Przeżycie całkowite względem NPCH; HR** (95% CI)	0,05 (0,02; 0,15)	-	0,12 (0,09; 0,15)
Przeżycie całkowite względem TW; HR** (95% CI)	0,11 (0,04; 0,29)	-	-

**HR skorygowany o płeć, czas trwania choroby, wiek rozpoznania choroby

Przeżycie całkowite było istotnie statystycznie wyższe w grupie otrzymującej TAF (HR=0,05; 95% CI: 0,02; 0,15) oraz u chorych u których wykonano przeszczep wątroby (HR=0,12; 95% CI: 0,09; 0,15) w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby. Terapia TAF również istotnie statystycznie zwiększała przeżycie (HR=0,11; 95% CI: 0,04; 0,29) w porównaniu do chorych otrzymujących przeszczep wątroby.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie przeżycia w przypadku pacjentów leczonych tafamidem i poddanych przeszczepowi (leczenie sekwencyjne) w porównaniu z pacjentami, którzy mieli wyłącznie przeszczep.

Wnioski: Zaobserwowano znaczny wzrost długoterminowego przeżycia pacjentów z TTR-FAP. Leczenie tafamidem łączy się z większym przeżyciem. Krótszy czas między wystąpieniem choroby a leczeniem wiąże się ze zwiększonym przeżyciem.

Coelho 2015

Cel: Przedstawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tafamidu po 12 i 24 miesiącach leczenia u pacjentów z Porto w Portugalii.

Metodyka: Badanie obserwacyjne u pacjentów w Portugalii. Do badania włączono 163 pacjentów stosujących tafamidis. Okres obserwacji to 12 i 24 miesiące, a pacjentów oceniano w punkcie wyjściowym 6, 12, 24 miesiące. Do analizy użyto m.in. test ANOVA.

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.

Parametr	TTR-FAP [N=163] 12 msc.	TTR-FAP [N=104] 24 msc
Mężczyźni	92	56
Wiek [lata]	41,04 (11,68)	40,04 (10,14)
Czas trwania choroby [miesiące]	29,66 (17,48)	32,03 (17,97)

Wyniki:

Odpowiedź na leczenie oraz zmiana w skali NIS i Norfolk (12 msc.)

- Po 12 msc leczenia 69% pacjentów (112/163 pts.) odpowiedziało na leczenie (zmiana w skali NIS w ciągu 12 msc o <2), u tych chorych istotnie obniżył się wynik w skali NIS względem wartości wyjściowych (2,24 vs. 2,05, p<0,000).
- Średni wynik skali NIS spadł od wartości wyjściowej po 12 msc. (2,35 vs. 2,34, p <0,694, NS), również wynik w skali Norfolk istotnie poprawił się po 12 msc. (3,03 vs. 2,74, p<0,000).

Odpowiedź na leczenie oraz zmiana w skali NIS i Norfolk (24 msc.)

- Po 24 msc leczenia odpowiedź na leczenie wystąpiła u 60/104 pts. (58%).
- Średni wynik w skali NIS wzrósł względem wartości wyjściowych po 24 msc. (2,35 vs. 2,45, p<0,079, NS), a wynik w skali Norfolk istotnie zmalał po 24 msc. (3,10 vs. 2,85, p<0,001).

- Leczenie TAF zostało uznane za bezpieczną terapię m.in. ze względu na brak zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, tarczycy oraz wątroby.

Wnioski: Tafamidis ustabilizował 69% pacjentów leczonych przez rok i 57% pacjentów, którzy byli leczeni przez dwa lata. Nie wykryto większych problemów z bezpieczeństwem leku.

Coelho 2016a

Cel: Przedstawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa po 36 miesiącach leczenia tafamidisem u pacjentów z Porto w Portugalii.

Metodyka: Badanie obserwacyjne przeprowadzone na pacjentach w Portugalii. Do badania włączono 129 pacjentów stosujących tafamidis. Okres obserwacji obejmował 36 miesięcy. Pacjentów oceniano co 6 miesięcy w zakresie wywiadu medycznego, BMI, analizy krwi i moczu oraz skalą NIS i Norfolk. Do analizy statystycznej zastosowano test ANOVA.

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.

Parametr	TTR-FAP [N=129]
Mężczyźni	66
Wiek [lata]	41,8 (10,9)
Czas trwania choroby [miesiące]	37,2 (26,0)

Wyniki:

Wśród 129 pacjentów przyjmujących tafamidis od lipca 2012 do kwietnia 2013, progresja choroby wystąpiła u 24% (31 pts.), którzy następnie zostali poddani przeszczepieniu wątroby lub włączeni do badania klinicznego.

70 pacjentów (54%) zakończyło 36 miesięczny okres follow up. U 50% spośród nich nastąpiła zmiana o <2 punkty w skali NIS na przestrzeni 3 lat. U pozostałych pacjentów progresja choroby miała charakter łagodny. Średnia wartość NIS na początku badania wynosiła 23,4, natomiast po 36 miesiącach leczenia była równa 30,1 ($p < 0,001$).

Wnioski: Po 36 miesiącach 24% pacjentów leczonych tafamidisem przerwało leczenie z powodu progresji choroby. W grupie pozostającej przy leczeniu, 50% jest całkowicie stabilnych. Pozostałe 50% wykazuje łagodny postęp choroby. Płeć męska i bardziej zaawansowane stadium choroby zwiększa ryzyko gorszej odpowiedzi na leczenie.

Avezedo Coutinho 2015

Cel: Ocena wpływu tafamidisu na progresję kardiomiopatii naciekowej i sercowo-naczyniowej neuropatii autonomicznej.

Metodyka: Badanie prospektywne wykonywane corocznie u pacjentów z TTR-FAP (mutacja Val30Met). Pacjenci mieli wykonywane echo serca, 24-godzinne Holtera, scyntyografię oraz Holtera ciśnieniowego (ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi). Dane przed rozpoczęciem leczenia tafamidisem porównano z wynikami po 24 miesiącach terapii. Do badania włączono 284 pacjentów, z czego 44 otrzymywało tafamidis. Średni wiek pacjentów wynosił 43 lata. 50% chorych stanowiły kobiety. Okres obserwacji wynosił 24 i 76 miesięcy.

Wyniki: W trakcie 24 miesięcznego okresu leczenia TAF nie odnotowano przypadków zgonu. Terapii TAF zaprzestano u 5 pts. (11,4%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub progresji choroby, u jednego pacjenta przeprowadzono transplantację wątroby. Po zakończeniu 24 msc. terapii wszystkie parametry echokardiograficzne pozostały niezmiennione. Wyniki badania Holtera, uwzględniające zaburzenia rytmu serca, także były prawidłowe. Uzyskane wyniki potwierdziły, że TAF stabilizuje progresję choroby w ocenie kardiologicznej.

Wnioski: Leczenie tafamidisem może ustabilizować progresję chorób sercowych we wczesnym stadium TTR-FAP. Jednak ze względu na ograniczony czas obserwacji należy ostrożnie wysuwać wnioski dot. tafamidisu, biorąc pod uwagę postępującą naturę choroby.

Miranda 2017, Conceição 2018

Cel: Porównanie progresji neuropatii na podstawie oceny neurofizjologicznej w ciągu 3 lat u pacjentów leczonych tafamidisem lub po zabiegu przeszczepienia wątroby z pacjentami nieleczonymi.

Metodyka: W retrospektywnym badaniu kohortowym przeanalizowano dane dotyczące przewodnictwa nerwowego u 81 pacjentów z TTR-FAP (27 osób nieleczonych, 25 miało zabieg przeszczepienia wątroby

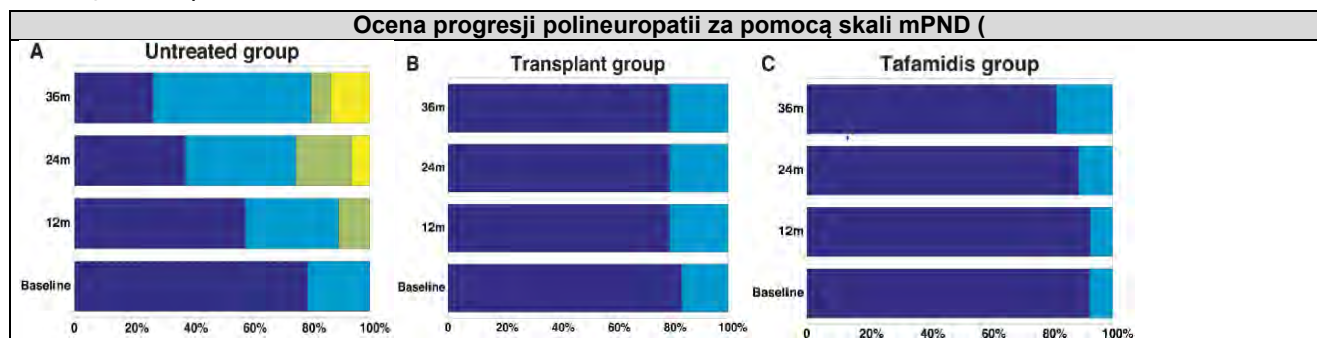
i 29 osób było leczonych tafamidisem). Dane analizowano pomiędzy 1990, a 2013 rokiem w jednym z portugalskich szpitali. Do badania włączono pacjentów z I stadiem TTR-FAP (mutacja Val30Met). W okresie wyjściowym pacjenci nieleczeni (NPCH) byli starsi niż pacjenci w grupie TW i TAF ($p < 0,05$) oraz mieli krótszy czas trwania choroby niż pacjenci z TW ($p = 0,029$). Okres obserwacji wynosił ponad 3 lata (ocena kliniczna po 12, 24 i 36 miesiącach).

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.

Liczba pacjentów z I stadiem TTR-FAP, N	
Ogółem	81
NPCH (nieleczeni)	27
TW	25
TAF	29

Wyniki: Ocena wystąpienia progresji neuropatii była przedstawiona za pomocą zmian w funkcjach neurologicznych: motorycznych (CMAP) oraz sensorycznych (SNAP). Wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie nerwów. Wyniki uzyskane po zakończeniu 3-letniego okresu obserwacji (zmiany względem wartości wyjściowych na podstawie analizy regresji) wskazują na istotną poprawę w ocenie motorycznej i sensorycznej w grupie pacjentów przyjmujących TAF oraz poddanych transplantacji wątroby, w porównaniu do grupy pacjentów nieleczonych (NPCH) ($p < 0,005$). Zastosowanie tafamidisu oraz przeszczepienia wątroby wykazują zbliżony pozytywny wpływ na opóźnienie wystąpienia zaburzeń neurologicznych w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii.

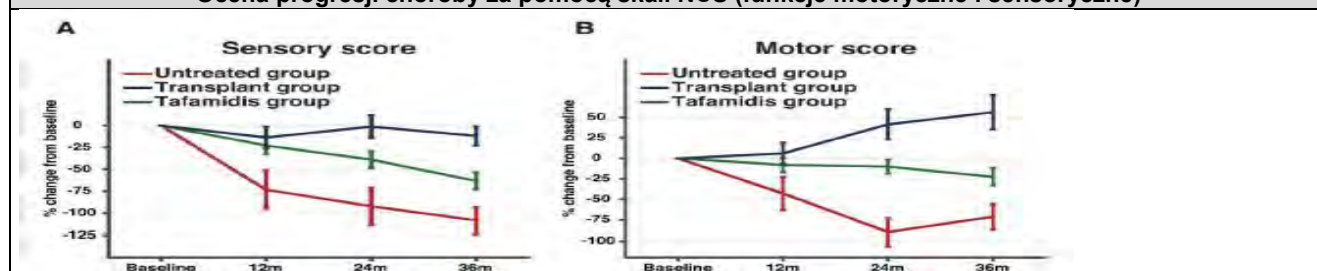
Tabela 55. Ocena skuteczności praktycznej TAF (prezentowane poniżej wykresy zaczerpnięto z publikacji Conceição 2018).



Nieleczona grupa (NPCH) wykazała wyraźny wzrost punktów w skali mPND (tj. pogorszenie choroby) w każdym z analizowanych okresów obserwacji, podczas gdy dla obu grup leczonych (TAF, TW) wyniki pozostały na zbliżonym poziomie. Ponadto, skorygowana analiza regresji wykazała gorszy wynik mPND po 24. i 36. miesiącach w nieleczonej grupie, w porównaniu z grupą leczoną (TAF i TW); $p < 0,05$.

Komentarz: przedstawione powyżej wyniki w publikacji pełnotekstowej nie zostały ujęte w abstrakcie *Miranda 2017*.

Ocena progresji choroby za pomocą skali NCS (funkcje motoryczne i sensoryczne)



Ocena progresji choroby za pomocą skali NCS w zakresie funkcji motorycznych (mNCS) oraz sensorycznych (sNCS) przedstawiono jako średnią procentową zmianę względem wartości wyjściowych po 12, 24 i 36 miesiącach. Grupa nieleczona (NPCH) wykazała największe pogorszenie dla obu parametrów (mNCS i sNCS), podczas gdy wśród leczonych pacjentów, grupa TW była tą, która wykazała najniższą progresję choroby dla obu funkcji. Niemniej jednak wynik oceny sensorycznej był podobny w przypadku pacjentów otrzymujących TAF, jak i u których przeprowadzono przeszczep wątroby. Wskaźnik progresji choroby w ocenie sNCS po 12 miesiącach (na podstawie analizy regresji) wskazuje na istotną poprawę w ocenie sensorycznej w grupie pacjentów przyjmujących TAF ($p = 0,003$) oraz poddanych transplantacji wątroby ($p = 0,004$) w porównaniu do grupy pacjentów nieleczonych (NPCH). Brak istotnych różnic w ocenie tego parametru pomiędzy TAF, a LT ($p = 0,896$). Dla pozostałych okresów obserwacji, wyniki dla TAF ($p = 0,036$) oraz LT ($p = 0,034$) w dalszym ciągu wskazywały na istotną poprawę (niższy wskaźnik progresji sNCS), niż dla NPCH.

Wnioski: Obie dostępne terapie, które modyfikują przebieg choroby mają podobny i pozytywny wpływ na progresję neuropatii. Podkreślona w badaniu jest także istotność rozpoczęcia leczenia we wczesnych stadiach choroby.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania TAF opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Dawkowanie - specjalne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność wątroby i nerek

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie tafamidisu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

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

Bardzo często ($\geq 1/10$) występujące działania niepożądane to: zakażenie układu moczowego, zakażenie pochwy, biegunka oraz ból w nadbrzuszu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

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

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników megluminian tafamidisu nie indukował i nie hamował enzymu CYP3A4 cytochromu P450.

Dane in vitro wykazały także, że megluminian tafamidisu nie hamuje znacząco enzymów cytochromu P450, takich jak: CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2D6.

Badania in vitro sugerują, że mało prawdopodobne jest, aby przy klinicznie istotnych stężeniach megluminian tafamidisu powodował interakcje lekowe z substratami UDP-glukuronylotransferazy (UGT), transporterami P-gp lub polipeptydami transportującymi aniony organiczne (OATP1B1 i 1B3).

Jednak w warunkach in vitro megluminian tafamidisu działa hamująco wobec transportera błonowego BCRP (ang. breast cancer resistance protein — białko oporności raka piersi) przy wartości $IC_{50} = 1,16 \mu M$, i przy istotnych klinicznie stężeniach może powodować interakcje między lekowe z substratami tego transportera (np. metotreksatem, rosuwastatyną, imatynibem). Podobnie hamująco megluminian tafamidisu działa

na transportery wychwyty OAT1 i OAT3 (ang. organic anion transporters — transportery anionów organicznych) przy wartościach IC₅₀ równych odpowiednio 2,9 µM oraz 2,36 µM, i przy istotnych klinicznie stężeniach może powodować interakcje międzylekowe z substratami tych transporterów (np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, bumetanidem, furosemidem, lamiwudyną, metotreksatem, oseltamiwirem, tenofowirem, gancyklowirem, adefowirem, cydofowirem, zydowudyną, zalcytabiną).

Nie wykonywano badań oceniających wpływ innych produktów leczniczych na megluminian tafamidisu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Z powodu długiego okresu półtrwania produktu, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję podczas leczenia megluminianem tafamidisu oraz przez miesiąc od zakończenia leczenia.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania megluminianu tafamidisu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój. Nie zaleca się stosowania megluminianu tafamidisu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że tafamidis przenika do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Megluminianu tafamidisu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano zaburzeń płodności.

Właściwości farmakokinetyczne - specjalne populacje

Niewydolność wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazywały zmniejszoną ekspozycję ogólnoustrojową (około 40%) oraz zwiększony całkowity klirens (0,52 l/godz. w porównaniu do 0,31 l/godz.) tafamidisu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (wskaźnik Child-Pugh wynoszący 7-9), w porównaniu z osobami zdrowymi, wskutek zwiększonej niezwiązanej frakcji tafamidisu. Ponieważ u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby stwierdza się mniejsze stężenia TTR niż u osób zdrowych, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jako że stechiometria tafamidisu i jego docelowego białka TTR będzie wystarczająca dla stabilizacji tetrameru TTR. Nie jest znana ekspozycja na tafamidis u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Niewydolność nerek

Tafamidisu nie badano w sposób specjalny u pacjentów z niewydolnością nerek, ale uważa się, że w tej grupie pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnych wyników farmakokinetycznych szacuje się, że u osób w wieku powyżej 60 lat klirens w stanie stacjonarnym jest przeciętnie o 19% mniejszy w porównaniu do osób przed 60 rokiem życia. Jednakże, różnica w klirensie nie jest znacząca klinicznie i nie powoduje klinicznie znaczących różnic w stężeniach leku w stanie stacjonarnym w porównaniu z grupą osób młodszych.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, wątroba okazała się docelowym organem dla działań toksycznych u poszczególnych gatunków badanych zwierząt. Oddziaływanie na wątrobę występowało przy dawkach powyżej poziomu ekspozycji u ludzi (>3), a skutki takiego oddziaływania były na ogół odwracalne.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u królików zaobserwowano niewielki wzrost deformacji i zmienności w obrębie szkieletu, poronienia u kilku samic oraz zmniejszenie masy ciała płodu przy współczynniku AUC₀₋₂₄ 3,2 razy większym niż AUC w stanie stacjonarnym u ludzi.

W badaniach rozwoju pery- i postnatalnego u szczurów otrzymujących tafamidis, zaobserwowano spadek przeżycia i zmniejszenie masy ciała młodych po podawaniu samicom w okresie ciąży i laktacji produktu w dawkach 15 i 30 mg/kg. Zmniejszenie masy ciała płodów samców wiązało się z opóźnionym dojrzewaniem płciowym (separacja napletka) oraz zaburzeniem wyników w teście wodnego labiryntu, oceniającego uczenie się i pamięć. NOAEL dla żywotności i wzrostu w pokoleniu F1 potomstwa matek, którym w okresie ciąży i laktacji podawano tafamidis, wynosił 5 mg/kg (dawka równoważna u ludzi =0,8 mg/kg); dawka ta jest blisko 4,6 razy większa niż zalecana dawka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Ulotka Informacyjna dla Lekarza powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Konieczność udzielenia pacjentom informacji o ważnych czynnikach ryzyka związanych z terapią produktem Vyndaqel i zachowaniu odpowiednich środków ostrożności w czasie stosowania produktu, obejmujących w szczególności informacje o unikaniu zachodzenia w ciążę oraz o potrzebie stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentom należy doradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Lekarze/farmaceuci powinni też zgłaszać działania niepożądane, w przypadku których zachodzi podejrzenie, że mają związek ze stosowaniem produktu Vyndaqel, gdyż wiedza na temat jego bezpieczeństwa klinicznego jest ograniczona, ponieważ amyloidoza transtyretynowa jest schorzeniem rzadkim.
- Zalecenie, aby lekarze włączali pacjentów do badania wyników końcowych amyloidozy transtyretynowej (ang. Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey, THAOS), oraz przekazanie szczegółowych informacji o sposobie włączania pacjentów do tego międzynarodowego rejestru choroby.
- Istnienie i zakres programu wzmożonego nadzoru nad przebiegiem ciąży (ang. Tafamidis Enhanced Surveillance for Pregnancy Outcomes, TESPO) oraz szczegółowe informacje dotyczące zgłaszania ciąży u kobiet leczonych produktem Vyndaqel.

Informacje ze strony EMA i FDA

Na stronach internetowych FDA i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla tafamidisu.

Informacje ze strony URPL

Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia w sprawie zbierania dodatkowych danych o produkcji leczniczym Vyndaqel (tafamidis)

1. Ze względu na rzadkie występowanie amyloidozy transtyretynowej (TTR), dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Vyndaqel są ograniczone.
2. W celu uzyskania dodatkowych danych na temat produktu, zachęcamy Państwa do włączania pacjentów stosujących produkt Vyndaqel do dobrowolnego Programu Oceny Skutków Amyloidozy Transtyretynowej THAOS (ang. Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey) w celu długoterminowego zbierania danych.
3. Przypadki ciąży u pacjentek stosujących produkt Vyndaqel i u partnerek pacjentów stosujących produkt Vyndaqel należy zgłaszać do Programu Wzmożonego Nadzoru nad Przebiegiem Ciąży i Rozwojem Noworodka TESPO (ang. Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes), zbierającego informacje o przebiegu ciąży i rozwoju noworodka.

THAOS jest dobrowolnym, globalnym, wielośrodkowym rejestrem choroby prowadzonym w celu długoterminowego zbierania danych od pacjentów chorych na amyloidozę transtyretynową (TTR) dziedziczną lub typu dzikiego oraz od nosicieli wariantu TTR, u których choroba przebiega w sposób bezobjawowy. Program jest otwarty dla wszystkich pacjentów chorych na amyloidozę transtyretynową (TTR) niezależnie od statusu leczenia. Głównym celem programu jest lepsze poznanie i charakterystyka naturalnego przebiegu choroby.

TESPO jest dobrowolnym programem, mającym na celu zbieranie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (także na temat poważnych wad wrodzonych i (lub) nieprawidłowości rozwojowych u dzieci urodzonych) u pacjentek chorych na amyloidozę transtyretynową (TTR), stosujących produkt Vyndaqel w czasie ciąży lub w ciągu 1 miesiąca przed zajściem w ciążę. Chociaż pacjentki stosujące produkt Vyndaqel otrzymują informację, że należy unikać zajścia w ciążę, zakłada się, że przypadki ciąży mogą wystąpić, ponieważ około 50% wszystkich pacjentów chorych na amyloidozę transtyretynową (TTR) stanowią kobiety, a choroba w wielu przypadkach może wystąpić u pacjentek w wieku rozrodczym.

Pracownicy opieki zdrowotnej opiekujący się pacjentkami, które zaszły w ciążę lub pacjentami, których partnerki zaszły w ciążę, w okresie leczenia produktem Vyndaqel lub w ciągu 1 miesiąca przed ekspozycją na produkt Vyndaqel są proszeni o skontaktowanie się z firmą Pfizer za pośrednictwem systemu zgłaszania działań niepożądanych do miejscowego przedstawiciela firmy Pfizer (poniżej przedstawiono informacje kontaktowe). Zbierane będą podstawowe dane demograficzne i dane o ciąży, w tym przewidywana data porodu i daty dotyczące ekspozycji na tafamidis. W okresie przewidywanej daty porodu również zbierane będą dane uzupełniające oraz informacje dotyczące rozwiązania ciąży.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego tafamidis. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne, zaburzenia kardiologiczne oraz żołądkowo-jelitowe.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego tafamidis wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	42
Zaburzenia kardiologiczne	40
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	31
Infekcje	30
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	27
Zaburzenia układu nerwowego	18
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	15
„Investigations” (punkt końcowy uwzględnia m. in. zmniejszoną masę ciała, anormalny puls, zaburzone parametry krwi)	14
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	13
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	9
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	7
Zaburzenia naczyniowe	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5
Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi	4
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	3
Zaburzenia psychiczne	3
Zaburzenia oka	2
Zaburzenia systemu immunologicznego	2
Zaburzenia ciąży	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 11.10.2018 r.]

[Redacted text block]

[Redacted content]

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania tafamidisu w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stadium objawowej polineuropatii. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination. Ostatecznie do analizy włączono 1 przegląd systematyczny - Scott 2014.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych opracowań wtórnych.

Scott 2014

Cel: Ocena efektywności klinicznej tafamidisu (TAF) w leczeniu pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP).

Metodyka: autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych Medline i Embase. Autorzy zwrócili się także o dodatkowe informacje od producenta leku. Data przeszukania baz to 25 czerwca 2014 r. Do przeglądu włączono 1 badanie RCT – Fx-005, fazę przedłużoną tego badania – Fx-006, a także badanie jednoramienne Fx1A-201 oraz wyniki długoterminowe do ww. badań – Fx1A-303.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Wyniki przeglądu systematycznego Scott 2014, skuteczność

Punkt końcowy (<i>follow-up</i> : 18 miesięcy)	TAF vs placebo (Fx-005), N=125		
	TAF	PLC	Istotność statystyczna, p
Populacja mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)			
Odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL, %	45,3%	29,5%	NS (p=0,068)
Jakość życia (TQOL), LSM	2,00	7,2	NS (p=0,116)
	MD = -5,2 (95% CI: -11,8; 1,3)		
Ocena stopnia upośledzenia sprawności kończyn dolnych w skali NIS-LL, średnie zmiany	2,81	5,83	IS+ (p=0,03)
Zmiana mBMI w kg*g/L*m ² ^^^, średnie zmiany	+39,3	-33,8	IS+ (p<0,0001)
Stabilizacja tetrameru TTR, %	98%	0%	IS+ (p<0,0001)
Populacja per protocol (efficacy evaluable)±			
Odpowiedź na leczenie w skali NIS-LL, %	60,0	38,1	IS+ (p=0,04)
Jakość życia (TQOL), LSM	0,1	8,9	IS+ (p=0,045)
	MD = -8,8 (95% CI: -11,8; 1,3)		

Ze względu na fakt, że badanie Fx-006 stanowiło fazę przedłużoną badania Fx-005, poniżej uwzględniono dane jedynie dla chorych, którzy ukończyli badanie podstawowe zgodnie z protokołem i którzy stosowali TAF przez cały okres trwania badania (tj. w badaniu podstawowym oraz w fazie przedłużonej). Zastosowanie tafamidisu wykazuje statystycznie istotną przewagę nad placebo w zakresie jakości życia oraz odpowiedzi na leczenia (populacja EE). Numerycznie wyższą odpowiedź na leczenie (45,3% vs 29,5%) wykazano również w populacji mITT (brak uzyskania znamienności statystycznej może wynikać z faktu, iż pacjentów, którzy otrzymali przeszczep wątroby kwalifikowano z góry jako 'non-responders', należy jednak podkreślić, że w obu grupach 13 pacjentów otrzymało przeszczep wątroby). W grupie TAF, aż do 30 miesiąca okresu obserwacji odnotowano brak znacznych zmian w odniesieniu do wyniku w skali TQOL, NIS-LL. Stabilizacja tetrameru TTR utrzymywała się na poziomie 94,1%. W czasie trwania badania wskaźnik masy ciała uległ zmniejszeniu, jednak w czasie trwania fazy przedłużonej masa ciała chorych była wyższa niż przed jej rozpoczęciem. Korzystne działanie tafamidisu w spowolnieniu pogarszania się funkcji neurologicznej i jakości życia utrzymywało się w długim okresie follow-up (do 66 miesięcy) – dane na podstawie badań jednoramiennych.

Tabela 58. Wyniki przeglądu systematycznego Scott 2014, bezpieczeństwo

Punkt końcowy (<i>follow-up</i> : 18 miesięcy)	TAF vs placebo (Fx-005)	
	TAF [N=65]	PLC [N=63]
Zdarzenia niepożądane ogółem, %	92%	97%
Przerwania leczenia z powodu AEs, %	6%	5%
Ciężkie zdarzenia niepożądane, %	9,2%	7,9%

Profil bezpieczeństwa tafamidisu w czasie 12-miesięcznej fazy extension Fx-006 oraz 66-miesięcznego badania Fx1a-303 był podobny do profilu bezpieczeństwa z badania RCT (Fx-005). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania TAF.

Wnioski: Tafamidis jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP). Wyniki badania RCT wykazały przewagę TAF nad placebo (leczeniem objawowym) w zakresie wpływu na jakość życia (tylko dla populacji EE), utrzymania prawidłowego stanu odżywienia chorych (mBMI) oraz hamowania progresji choroby. Profil bezpieczeństwa tego leku oceniono jako korzystny. Zdarzenia niepożądane były najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Wartym podkreślenia jest fakt, że w fazie przedłużonej nie odnotowano wystąpienia przypadków zdarzeń niepożądanych innych niż te obserwowane w badaniu randomizowanym.

Podsumowanie efektywności klinicznej

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z rodzinną amyloidozą transtyretynową (TTR-FAP) w I stadium objawowej polineuropatii. Należy zauważyć, że wszyscy pacjenci włączeni do badania Fx-005, na podstawie którego powstała niniejsza analiza, mieli potwierdzoną mutację genu Val30Met, zatem w badaniu nie było pacjentów z innymi mutacjami genu TTR (jest ich ponad 120), do których także odnosi się program lekowy.

Badanie Fx-005 to wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie miało na celu ocenę efektywności eksperymentalnej tafamidisu u dorosłych pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP). Produkt był podawany w dawce 20 mg raz dziennie w formie doustnej. Celem badania była także ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa TAF w stosunku do leczenia objawowego (w badaniu określanego jako placebo). Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Około 90% pacjentów włączonych do badania stosowało jednocześnie leczenie objawowe. Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 75 lat z amyloidozą transtyretynową, z potwierdzoną mutacją Val30Met, a także z neuropatią obwodową lub autonomiczną ze stanem sprawności w skali Karnofsky'ego ≥ 50 punktów. Pacjenci mieli I stadium choroby wg skali TTR-FAP (ustalone na podstawie wartości skali NIS). Badanie Fx-005 było podstawą rejestracji leku przez EMA we wnioskowanym wskazaniu.

Do analizy zostały włączone także 4 badania jednoramienne (Fx-006 stanowiące fazę extension do badania Fx-005, dwa eksperymentalne badania jednoramienne – Fx1A-201 (prospektywne badanie otwarte, uwzględniające pacjentów z mutacją w genie kodującym TTR inną niż Val30Met lub Val122Ile) oraz Yukio Ando 2016 (prospektywne badanie otwarte przeprowadzone w Japonii, uwzględniające pacjentów z potwierdzoną mutacją Val30Met lub inną w genie kodującym TTR) oraz badanie Fx1A-303 (w postaci dwóch publikacji Barroso 2017 i Waddington Cruz 2016 o różnych kryteriach włączenia - będące przedłużeniem fazy extension (tj. badania Fx-006) i/lub 1-ramiennego badania Fx1A-201). Do analizy włączono również dodatkowo 7 badań oceniających skuteczność praktyczną zastosowania tafamidisu u pacjentów z TTR-FAP w I stadium.

W badaniu Fx-005 wyniki przedstawiono dla populacji mITT (ang. modified intent-to-treat) oraz EE (ang. efficacy evaluable). W populacji ITT punkty końcowe nie zostały osiągnięte. Ważnym aspektem badania Fx-005 jest to, że włączeni pacjenci mieli jedynie mutacje genu TTR – Val30Met, a poznanych jest ponad 120 mutacji TTR. Jednak badanie jednoramienne Fx1A-201 włączało pacjentów tylko z mutacją inną niż Val30Met lub Val122Ile, a badania Fx1A-303 i Yukio Ando 2016 uwzględniało populacje mieszane (mutacja Val30Met i inne). Należy podkreślić, że 18-miesięczny okres obserwacji w badaniu Fx-005 jest zbyt krótki, żeby wnioskować o długofalowych efektach terapii.

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze powyższe ograniczenia badań.

Analiza skuteczności

Badanie RCT - TAF vs PLC (Fx-005)

W badaniu Fx-005 w analizie skuteczności nie została zachowana analiza ITT, wyniki przedstawiono dla populacji mITT oraz EE. Tafamidis w porównaniu do leczenia objawowego w populacji EE wykazał istotnie statystycznie korzystniejszy wpływ na jakość życia pacjenta w skali TQOL. W populacji mITT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Jednak istotnym faktem jest to, że w 18-miesięcznym okresie obserwacji w grupie leczenia objawowego (placebo) odnotowano znaczące pogorszenie jakości życia w porównaniu do pacjentów leczonych tafamidisem. W przypadku odpowiedzi na leczenie w skali NIS-LL częstość ich wystąpienia wyniosła w populacji mITT 45,3% vs 29,5% (TAF vs PLC), w populacji EE 60% vs 38,1% (TAF vs PLC). Wyniki były istotne statystycznie w populacji EE i LT (ang. liver transplantation). W przypadku oceny stopnia upośledzenia kończyn dolnych w wyniku neuropatii oraz zmiany złożonego wyniku funkcji włókien małych (cienkich) nerwów wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami z przewagą w grupie TAF w 12 i 18 miesiącu obserwacji. W zmianach złożonego wyniku funkcji włókien dużych (grubych) nerwów istotnie statystycznie została wykazana przewaga w grupie TAF jedynie w 12 miesiącu obserwacji. Statystycznie istotna przewaga grupy tafamidisu została zaobserwowana także w zmianach wskaźnika mBMI i częstości występowania stabilizacji tetrameru TTR.

Badania jednoramienne - Fx-006, Fx1A-201, Yukio Ando 2016, Fx1A-303

Z badania Fx-006 wynika, że jakość życia w skali TQOL jest stabilna nawet przez 30 miesięcy stosowania tafamidisu. Również badanie Fx1A-303 potwierdza to przez 66 miesięcy, a badanie Fx1A-201 przez rok okresu obserwacji. Jedynie w badaniu Ando Yukio 2016 wykazano nieznaczne pogorszenie jakości życia. Stabilizację TTR zaobserwowano niemal u wszystkich chorych. U pacjentów stosujących tafamidis częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie w skali NIS-LL wyniosła dla 6 miesięcy obserwacji 80%, dla 12 miesięcy 60% i dla 18 miesięcy 40%. W badaniu Fx-005 wynik funkcji włókien małych i dużych był istotnie statystycznie niższy w grupie TAF w 12 miesiącu i w 18 (jedynie włókna małe). W badaniu Fx-006 w czasie 24 i 30 miesięcy nie zaobserwowano pogorszenia wyników tych dwóch parametrów. Natomiast w badaniu Ando Yukio 2016 po 18 miesiącach leczenia TAF odnotowano niewielki wzrost włókien małych i dużych. W badaniu Fx1A-201 nie zaobserwowano w czasie 12 miesięcy leczenia istotnej progresji choroby w zakresie włókien dużych. W badaniu Fx-006 wskaźnik mBMI był stabilny przez 24 i 30 miesięcy. W badaniu Ando Yukio 2016 odnotowano wzrost mBMI po 6 i 12 miesiącach leczenia. W pozostałych badaniach zaobserwowano niewielki spadek tego wskaźnika. W badaniu Ando Yukio 2016 ponad połowa pacjentów zachowała zdolność chodzenia.

Analiza skuteczności tafamidisu pokazuje przewagę tafamidisu m.in. w zakresie hamowania progresji choroby i korzystnego wpływu na jakość życia pacjentów z TTR-FAP. Badania jednoramienne wskazują na długoterminowe utrzymywanie się korzystnego wpływu leczenia z zastosowaniem tafamidisu.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie RCT - TAF vs PLC (Fx-005)

W badaniu Fx-005 w analizie bezpieczeństwa populacja ITT została zachowana. W trakcie badania stwierdzono 2 zgony w grupie tafamidisu i 3 w grupie placebo (leczeni objawowo). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) w obydwu grupach były odnotowywane u mniej niż 10% pacjentów, a różnice nie były istotne statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane (AEs) prawdopodobnie związane z leczeniem miały podobne odsetki w grupie TAF i PLC. SAEs mające potencjalny związek z leczeniem ogółem zaobserwowano u 3,1% pacjentów leczonych TAF i 3,2% w grupie PLC, ale różnice nie były istotne statystycznie. W przypadku AEs mających potencjalny związek z leczeniem w grupie TAF stwierdzono [redacted] niż w grupie PLC. Prawie u wszystkich pacjentów w badaniu z jednej i drugiej grupy odnotowano zdarzenia niepożądane ogółem, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W grupie TAF istotnie statystycznie rzadziej występowały niedokrwiłość, parestezje, neuralgia i zmęczenie, a częściej niż w grupie PLC występował ból nadbrzusza.

Badania jednoramienne - Fx-006, Fx1A-201, Yukio Ando 2016, Fx1A-303

W trakcie badania Fx-006 i Fx1A-201 nie wystąpił żaden przypadek zgonu. Natomiast w badaniach Ando Yukio 2016 i Fx1A-303 odnotowano po 2 zgony, w tym nagła śmierć i samobójstwo. Z badania Fx-006 wynika, że u 5 chorych wystąpiło łącznie 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądane go zagrażającego życiu. W publikacji Barroso 2017 częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących TAF wynosiła 35,7%. Z badania Fx1A-201 wynika, że u 8 chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 miesięcy okresu obserwacji, były to m.in. przemijający napad niedokrwienny mózgu, zespół cieśni nadgarstka, blok przedsionkowo-komorowy,

zwężenie tętnicy wieńcowej, masy kałowe w podbrzuszu, niedrożność przepuszczająca jelita cienkiego. W badaniu Fx1A-201 zaznaczono, iż może istnieć związek ciężkich zdarzeń niepożądanych z leczeniem. W badaniu nie zaobserwowano żadnego zdarzenia niepożądanego, które mogłoby zagrażać życiu pacjenta. W badaniu Fx1A-303 u 13 pacjentów, którzy stosowali TAF wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Tylko u jednego pacjenta stwierdzono, iż może mieć to związek z zastosowanym leczeniem. We wszystkich badaniach występowało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u większości pacjentów (ok. 80%). W badaniu Fx-006 zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 84% pacjentów, a najczęstsze to było: wzrost aktywności GGT (glutamylotransferaza) >3x GGN, zakażenia dróg moczowych, zapalenie nosogardzieli, biegunkę oraz opatrzenie termiczne.

Z analizy bezpieczeństwa wynika, iż terapia tafamidisem jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Z badania Fx-005 wynika, iż lek wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Tafamidis w porównaniu do leczenia objawowego przejawia wyższą skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa. Z badań jednoramiennych wynika, iż w długoterminowym okresie stosowania tafamidis wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Występujące zdarzenia niepożądane były głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy efektywności praktycznej odnaleziono 7 badań, które zostały przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Włączone do analizy publikacje (THAOS - Mundayat 2018, Adams 2015, Coelho 2015, Coelho 2016a, Coelho-Ines 2016, Avezedo Coutinho 2015, Miranda 2017 (Conceição 2018)). Publikacje wskazują na skuteczność leku u pacjentów z TTR-FAP w długim okresie obserwacji w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących jakości życia, całkowitego przeżycia i wpływu na progresję choroby (głównie u pacjentów z I stadiem choroby).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności leczenia produktem leczniczym Vyndaqel (tafamidis) stosowanym w leczeniu rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) u dorosłych pacjentów w 1. stadium objawowej polineuropatii, w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych, w ramach programu lekowego

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP) w 1. stadium objawowej polineuropatii – populacja wnioskowana jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla ocenianego leku.

Interwencja

Ocenianą interwencją jest lek Vyndaqel (tafamidis) w postaci kapsułek miękkich 20 mg. Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg doustnie, raz na dobę, co odpowiada 12,2 mg tafamidisu – 1 kapsułka.

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

Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne nie zastępuje przeszczepienia wątroby, a jedynie opóźnia progresję choroby w oczekiwaniu na przeszczepienie tego narządu.

Komentarz Agencji:

Model dostarczony przez wnioskodawcę zakłada, że tafamidis stosuje się do przeszczepienia wątroby, które jest niezależne od skuteczności terapii – pacjenci poddawani są zabiegowi przeszczepienia wątroby nawet jeśli leczenie jest skuteczne, a przyjęte prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby wynosi [] na 6 miesięcy (w przypadku pacjentów bez przeciwwskazań – [] pacjentów), zatem w niniejszej analizie nie stosuje się tafamidisu zgodnie z wytycznymi klinicznymi, które mówią, że przeszczepienie wątroby wykonuje się w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego. Może to skutkować uwzględnieniem zaniżonego czasu stosowania terapii tafamidisem.

Komparator

Leczenie objawowe – m. in. leki przeciwbólowe, terapia zaburzeń odżywiania, fizjoterapię i leczenie protetyczne.

Szczegółowe omówienie metod stosowanych w ramach leczenia objawowego chorych na TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii znajduje się w tabeli poniżej. Przedstawiono w niej również leczenie uwzględnione w niniejszej analizie w zależności od perspektywy (ze względu na brak danych pominięto niektóre opcje, możliwe do wyboru w leczeniu danego objawu). W pierwszej kolejności starano się uwzględnić leczenie objęte w Polsce refundacją, a w przypadku braku zawartej w wytycznych technologii refundowanej szukano innych leków refundowanych działających podobnie, a w przypadku braku również takiej technologii uwzględniono leczenie nierefundowane.

Szczegóły wykaz leczenia stosowanego w ramach uwzględnionego, jako źródło danych, badania klinicznego przedstawiono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Tabela 59. Leczenie objawowe uwzględnione w AE wnioskodawcy

Objaw	Stosowane leczenie	Leczenie uwzględnione w analizie – perspektywa wspólna	Leczenie uwzględnione w analizie – perspektywa płatnika publicznego
Arytmia	Wszczepienie rozrusznika serca, farmakoterapia	Zabieg wszczepienia rozrusznika serca, farmakoterapia (propaferon, amiodaron)	Zabieg wszczepienia rozrusznika serca, farmakoterapia (propaferon, amiodaron)
Niewydolność serca	Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny	Diuretyk – furosemid, inhibitory konwertazy angiotensyny (benazeprilum)	Diuretyk – furosemid, inhibitory konwertazy angiotensyny (benazeprilum)
Niedociśnienie ortostatyczne	Droksydopa, midodryna, metylosiarczan amezyny, fludrokortyzon, elastyczne uciskowe pończochy, pas brzuszny, unoszenie głowy	Midrodyna – Gutron, fludrokortyzon – Cortineff, pas brzuszny	Fludrokortyzon – Cortineff, pas brzuszny
Zaburzenia żołądka i jelit (o nasileniu łagodnym i umiarkowanym)	Leki wiążące wodę w jelicie i wzmagające pracę jelit (polimer kwasu akrylowego i alkoholu winylowego z wapniem), metoklopramid	Metoklopramid (metoclopramidum)	Brak leków refundowanych
Biegunka o ciężkim nasileniu	Loperamid	Loperamid – Loperamid WZF	Loperamid – Loperamid WZF
Ból neuropatyczny	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, duloksetyna	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina
Zespół cieśni nadgarstka	Zabieg chirurgiczny	Świadczenie w leczeniu szpitalnym z grupy „średnie zabiegi na kończynie górnej”	Świadczenie w leczeniu szpitalnym z grupy „średnie zabiegi na kończynie górnej”
Suchość jamy ustnej	Diwodorofosforan potasu, cewimelina	Płukanie jamy ustnej, tabletki zwiększające wydzielanie śliny	Płukanie jamy ustnej, tabletki zwiększające wydzielanie śliny
Hipoglikemia	Obciążenie glukozą	Świadczenie AOS z listy W1 – glukoza	Świadczenie AOS z listy W1 – glukoza
Niewydolność nerek	Hemodializa	Hemodializa	Hemodializa
Nietrzymanie moczu	Distygmina	Solifenacyna, tolterodyna	Solifenacyna, tolterodyna
Niedokrwistość	Epoetyna, żelazo	Preparaty z żelazem	Brak leków refundowanych
Niedoczynność tarczycy	Lewotyroksyna	Lewotyroksyna	Lewotyroksyna
Amyloidoza oczu	Witrektomia, trabekulektomia	Świadczenia w leczeniu szpitalnym z grupy „zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne” oraz „małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym”	Świadczenia w leczeniu szpitalnym z grupy „zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne” oraz „małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym”

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnik publiczny (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Dożywotni – 50 lat.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty tafamidisu, koszty leczenia objawowego, koszty związane z przeszczepieniem wątroby, koszty diagnostyki i monitorowania.

Do kosztów wspólnych zaliczono koszty leczenia działań niepożądanych – uznano je za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy poszczególnych działań niepożądanych oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Model

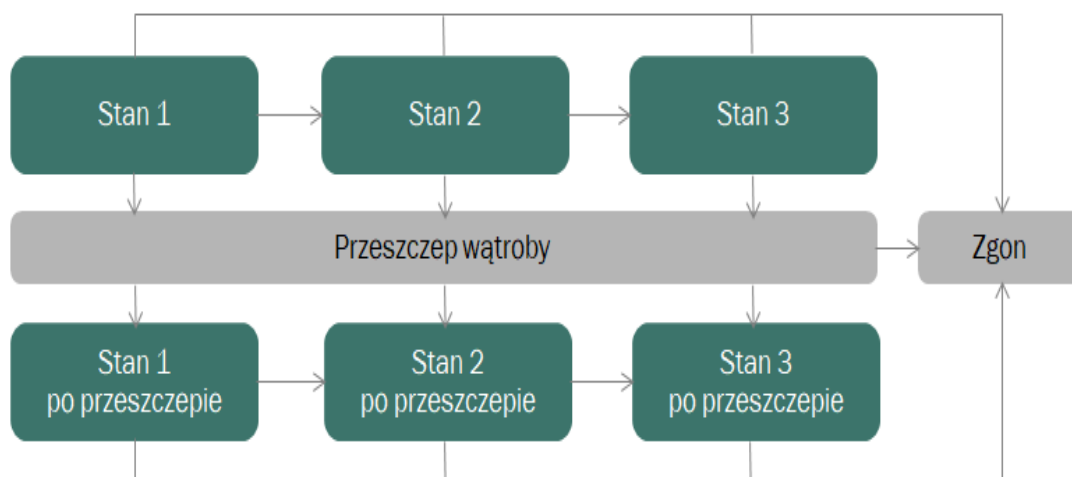
W niniejszej analizie wykorzystano model Markowa otrzymany od podmiotu odpowiedzialnego, dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Model stworzono w programie Microsoft Excel 2007, a zaktualizowano w programie Microsoft Excel 2010 poprzez wprowadzenie aktualnych danych kosztowych i klinicznych, aktualizację wyników przeglądów, korektę błędnie działających makr, sprawdzenie i korektę formuł, aktualizację wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów, zmianę sposobu rozliczania niektórych świadczeń.

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

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

Progresja choroby (przejście do kolejnych stadiów) oparta jest na wyniku w skali NIS-LL. Pacjenci wchodzi do modelu z wynikiem losowo wybranym z rozkładu gamma wartości początkowej dla pacjentów w stadium I TTR-FAP, podanej w referencyjnym badaniu Fx-005 (Coelho 2012). W każdym cyklu ich wynik w skali NIS-LL zwiększa się. Pacjenci przechodzą do kolejnych stadiów choroby w sytuacji, gdy ich wynik w skali NIS-LL przekroczy próg charakterystyczny dla danego stadium.

Poniżej przedstawiono uproszczoną strukturę modelu wykorzystanego w niniejszej analizie ekonomicznej.



Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

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

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono dane wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 60. Dane kosztowe wykorzystane w niniejszej analizie.

Parametr	Wartość - perspektywa wspólna	Wartość - perspektywa płatnika publicznego
Koszt leczenia objawowego w stadium I	3 111,19 PLN	3 007,81 PLN
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 tafamidisem w stadium I *		
Koszt leczenia tafamidisem w stadium II*		
Koszt leczenia tafamidisem w stadium III*		
Koszt tafamidisu na cykl (6 miesięcy)		
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		
Cena zbytu netto Vyndaqel z RSS		
Koszt przeszczepienia wątroby	204 476,00 PLN	

Parametr	Wartość - perspektywa wspólna	Wartość - perspektywa płatnika publicznego
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 tafamidisu

Tabela 61. Dane kliniczne wykorzystane w niniejszej analizie.

Parametr	Wartość	Błąd standardowy / odchylenie standardowe	Źródło
Horizont czasowy	Dożywotni	-	-
Długość cyklu w modelu	6 miesięcy	-	Na podstawie długości okresu w badaniu <i>Coelho 2012</i> , po którym raportowano kolejne wyniki
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	-	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	5,0%	-	
Wartość początkowa w skali NIS-LL – leczenie objawowe*	8,40	1,425	<i>Coelho 2012</i>
Wartość początkowa w skali NIS-LL – tafamidis*	8,40	1,425	
Progresja do kolejnego stadium w skali NIS-LL, po przeszczepieniu wątroby – oba ramiona	■	■	<i>Rejestr THAOS</i>
Prawdopodobieństwo zgonu podczas przeszczepienia	0,030	0,000	<i>Herlenius 2004</i>
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium I – leczenie objawowe	0,023	0,000	<i>Okamoto 2009</i>
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium II – leczenie objawowe	0,027	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium III – leczenie objawowe	0,065	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium I – tafamidis	0,003	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium II – tafamidis	0,027	0,000	
Prawdopodobieństwo zgonu w stadium III – tafamidis	0,065	0,000	
Prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego przeszczepu	0,058	0,000	<i>Yamamoto 2007</i>
Prawdopodobieństwo przeszczepienia w stadium I – oba ramiona	■	■	Opinia ekspertów klinicznych
Prawdopodobieństwo przeszczepienia w stadium II i III – oba ramiona	■	■	
Wartość graniczna w skali NIS-LL przejście ze stadium I do stadium II	46,000	-	<i>Coutinho 1980</i>
Wartość graniczna w skali NIS-LL przejście ze stadium II do stadium III	63,000	-	
Spadek użyteczności po przeszczepieniu – oba ramiona	0,200	0,000	<i>Ratcliffe 2002</i>
Użyteczność w stadium I – oba ramiona	■	■	<i>Rejestr THAOS</i>
Użyteczność w stadium II – oba ramiona	■	■	

Użyteczność w stadium III – oba ramiona	■	■	
Użyteczność w stadium I po przeszczepieniu – oba ramiona	■	■	
Użyteczność w stadium II po przeszczepieniu – oba ramiona	■	■	
Użyteczność w stadium III po przeszczepieniu – oba ramiona	■	■	

* - przyjęto średnią wartość z ramienia tafamidisu, średnia wartość w ramieniu placebo była wyższa – 11,4 pkt.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe	Tafamidis + leczenie objawowe	Leczenie objawowe
Efekt [QALY]	11,47	8,61	11,47	8,61
Efekt inkrementalny [QALY]	2,87			
Koszty całkowite z RSS [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny z RSS [PLN]	■		■	
Koszty całkowite bez RSS [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny bez RSS [PLN]	■		■	
ICUR z RSS [PLN/QALY]	■		■	
ICUR bez RSS [PLN/QALY]	■		■	

Stosowanie tafamidisu w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem wyższych wyników zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora ■, bez względu na perspektywę analizy. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na ■ PLN/QALY z RSS oraz ■ PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są praktycznie tożsame: ICUR z RSS – ■ PLN/QALY, ICUR bez RSS – ■ PLN/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad leczeniem objawowym

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 134 514 PLN.

W wariacie podstawowym analizy, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto tafamidisu ■ z poziomu ■ PLN netto za 1 opakowanie leku do ceny ■ PLN netto z perspektywy NFZ (■ PLN z perspektywy wspólnej).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane scenariusze.

Tabela 63. Scenariusze wykorzystywane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Numer scenariusza	Zmienna	Zakres wartości testowanej
1	% przeszczepienia wątroby w ramieniu tafamidisu	47,8%
2	Stopa dyskontowa dla kosztów	0%
3	Użyteczność tafamidisu, 1 st.	0,62 - 0,83
4	Użyteczność tafamidisu, 1 st., po przeszczepieniu	0,62 - 0,83
5	Stopa dyskontowa dla efektów	0 – 5%
6	Użyteczność leczenia objawowe, 3 st.	-0,2 - 0,54
7	Użyteczność tafamidisu, 3 st.	-0,2 - 0,54
8	Użyteczność leczenia objawowe 1 st., po przeszczepieniu	0,62 - 0,83
9	Użyteczność leczenia objawowe 1 st.	0,62 - 0,83
10	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 1 st., NFZ	1 111 – 4 3220,35
11	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 1 st., NFZ po przeszczepieniu	1 111 – 4 3220,35
12	Koszt w ramieniu L. O., 1 st., NFZ, po przeszczepieniu	0 – 4 2109,35
13	Koszt w ramieniu L. O., 1 st., NFZ	0 – 4 2109,35
14	Użyteczność tafamidisu, 2 st.	0,31- 0,69
15	Bazowy NIS-LL, tafamidisu	6,975 - 9,825
16	Użyteczność L. O., 2 st.	0,31- 0,69
17	Bazowy NIS-LL, L. O.	6,975 - 9,825
18	Koszt w ramieniu L. O., 3 st., NFZ,	0 – 25 783,82
19	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 3 st., NFZ	0 – 25 783,82
20	Koszt w ramieniu L. O., 2 st., NFZ,	0 – 4 2109,35
21	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 2 st., NFZ	0 – 4 2109,35
22	Koszt przeszczepienia, tafamidisu	20 4476 – 22 7785
23	Koszt przeszczepienia, L. O.	20 4476 – 22 7785
24	Progresja NIS-LL, L. O., 1 st., po przeszczepieniu	0,074 - 0,306
25	Koszt w ramieniu L. O., 1 st., wspólna	0 – 4 3556,59
26	Koszt w ramieniu L. O., 2 st., wspólna	0 – 4 3556,59
27	Koszt w ramieniu L. O., 3 st., wspólna	0 – 2 7117,60
28	Koszt w ramieniu L. O., 2 st., NFZ, po przeszczepieniu	0 – 4 2109,35
29	Koszt w ramieniu L. O., 3 st., NFZ, po przeszczepieniu	0 – 2 5783,82
30	Koszt w ramieniu L. O., 1 st., wspólna, po przeszczepieniu	0 – 4 3556,59
31	Koszt w ramieniu L. O., 2 st., wspólna, po przeszczepieniu	0 – 4 3556,59
32	Koszt w ramieniu L. O., 3 st., wspólna, po przeszczepieniu	0 – 2 7117,60
33	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 1 st., wspólna	1 111 – 4 4667,59
34	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 2 st., wspólna	0 – 4 3556,59
35	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 3 st., wspólna	0 – 2 7117,59

36	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 2 st., NFZ po przeszczepieniu	0 – 4 2109,35
37	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 3 st., NFZ po przeszczepieniu	0 - 2 5783,82
38	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 1 st., wspólna, po przeszczepieniu	1 111 – 4 4667,59
39	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 2 st., wspólna, po przeszczepieniu	0 – 4 3556,59
40	Koszt l. o. w ramieniu TAF, 3 st., wspólna, po przeszczepieniu	0 – 2 7117,60
41	Koszt przeszczepienia, L. O., wspólna	20 4476 – 22 7785
42	Koszt przeszczepienia, tafamidis, wspólna	20 4476 - 22 7785
43	Progresja NIS-LL, L. O, st. 2, po przeszczepieniu	0,074 - 0,306
44	Progresja NIS-LL, L. O, st. 3, po przeszczepieniu	0,074 - 0,306
45	Progresja NIS-LL, tafamidis, st. 1, po przeszczepieniu	0,074 - 0,306
46	Progresja NIS-LL, tafamidis, st. 2, po przeszczepieniu	0,074 - 0,306
47	Progresja NIS-LL, tafamidis, st. 3, po przeszczepieniu	0,074 - 0,306
48	Użyteczność L. O., 2 st., po przeszczepieniu	0,31 – 0,69
49	Użyteczność L. O., 3 st., po przeszczepieniu	-0,2 - 0,54
50	Użyteczność tafamidis, 2 st., po przeszczepieniu	0,31 – 0,69
51	Użyteczność tafamidis, 3 st., po przeszczepieniu	-0,2 - 0,54

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące scenariusze:

- horyzont czasowy analizy – równy horyzontowi z referencyjnego badania klinicznego Fx-005, tj. 18 miesięcy,
- przeżycie pacjentów bez przeszczepienia wątroby – na podstawie badania Yamashita 2012,
- dane z praktyki klinicznej (ang. Real World Evidence/Data) – początkowy wynik w skali NIS-LL oraz prawdopodobieństwo progresji na podstawie danych z rejestru THAOS.

W przypadku skrócenia horyzontu czasowego do 18 miesięcy współczynnik ICUR oszacowano na [] PLN/QALY z RSS i [] PLN/QALY bez RSS.

Uwzględniając przeżycie pacjentów bez przeszczepienia wątroby na podstawie Yamashita 2012 współczynnik ICUR oszacowano na [] PLN/QALY z RSS i [] bez RSS.

Uwzględniając dane kliniczne z rejestru THAOS współczynnik ICUR oszacowano na [] PLN/QALY z RSS i [] PLN/QALY bez RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego



Rysunek 2. Wykres tornado – wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wariant z RSS, perspektywa NFZ

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 2.3. uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 64. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Aktualnie brak jest innych zarejestrowanych i refundowanych w ocenianym wskazaniu leków, dostępne opcje leczenia składają się jedynie na leczenie objawowe.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem jest brak danych dotyczących długości stosowania tafamidisu w polskich realiach. Długość terapii ma znaczny wpływ na koszty generowane przez dostarczony model, co może w znaczny sposób wpływać na wyniki analizy.

W ramach AE wnioskodawcy przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby wynosi [] (na podstawie opinii ekspertów) na cykl (6 miesięcy), bez względu na skuteczność terapii tym lekiem. Założenie to stoi w sprzeczności z wytycznymi klinicznym, zgodnie z którymi przeszczepienie wątroby należy wykonywać dopiero w przypadku braku skuteczności terapii farmakologicznej. Długość stosowania leku ma kluczowe znaczenie dla szacowanych kosztów w ramieniu interwencji, a co za tym idzie kosztów inkrementalnych i współczynnika ICUR. Dodatkowo na podstawie opinii ekspertów klinicznych założono, że [] pacjentów nie kwalifikuje się do zabiegu przeszczepienia wątroby, zatem sumarycznie około [] pacjentów przechodzi przeszczepienie wątroby na cykl.

W badaniu RCT Fx-005 13 z 64 pacjentów z ramienia tafamidisu oraz 13 z 61 pacjentów z ramienia placebo przeszło zabieg przeszczepienia wątroby przed okresem 18 miesięcy od włączenia do badania. Zatem odsetek pacjentów poddanych temu zabiegowi w okresie 18 miesięcy wynosi około 21%, czyli przyjmując upraszczające założenia około 7,5% na 6 miesięcy (1 cykl modelu) jest to wartość zdecydowanie niższa niż przyjęta przez autorów modelu AE. Należy mieć na uwadze, że dane z badania Fx-005 mogą nie odpowiadać polskiej praktyce klinicznej. Uwzględniając założenie, że [] pacjentów nie kwalifikuje się do tego zabiegu, przyjęte w modelu prawdopodobieństwo powinno wynosić około [] aby odpowiadać danym z badania Fx-005. Z tego powodu Agencja przedstawiła wyniki analizy w wariantcie uwzględniającym takie prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby na cykl – wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.4 „Obliczenia własne Agencji”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Należy podkreślić, że w niniejszej analizie wartości kilku kluczowych dla wyników parametrów przyjęto na podstawie opinii ekspertów (m. in. prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby oraz odsetek pacjentów nie kwalifikujących się do tego zabiegu), co wpływa na obniżenie wiarygodności uzyskanych wyników.

Dane kliniczne pochodzą z badania RCT Fx-005, zatem należy mieć na uwadze ograniczenia tego badania przedstawione w rozdziale 4.1.3.2 „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” oraz fakt, że realia badania mogą odbiegać od sytuacji w Polsce.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analicy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analicy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych oraz długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność tafamidisu w dożywotnim horyzoncie czasowym odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, co uniemożliwiło przeprowadzanie walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości przedstawił wyniki uzyskane dla horyzontu czasowego odpowiadającego długości okresu obserwacji badania Fx-005 (18 miesięcy), jednak ze względu na brak danych nie jest możliwe porównanie tego wyniku (QALY oraz LYG) z danymi z badania (brak długookresowych danych o przeżyciu pacjentów i użyteczności stanu zdrowia w danym momencie). Zatem wariant ten również nie mógł zostać wykorzystany do walidacji zewnętrznej wyników generowanych przez dostarczony model.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach AE wnioskodawcy przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby wynosi [redacted] na cykl (6 miesięcy), dodatkowo na podstawie opinii ekspertów klinicznych założono, że [redacted] pacjentów nie kwalifikuje się do zabiegu przeszczepienia wątroby (zatem sumarycznie około [redacted] pacjentów przechodzi przeszczepienie wątroby na cykl). Natomiast w badaniu RCT Fx-005 13 z 64 pacjentów z ramienia tafamidisu oraz 13 z 61 pacjentów z ramienia placebo przeszło zabieg przeszczepienia wątroby w ciągu 18 miesięcy od włączenia do badania. Zatem odsetek pacjentów poddanych temu zabiegowi w okresie 18 miesięcy wynosi około 21%, czyli przyjmując upraszczające założenia około 7,5% na 6 miesięcy (1 cykl modelu) jest to wartość zdecydowanie niższa niż przyjęta przez autorów modelu AE. Uwzględniając, założenie, że [redacted] pacjentów nie kwalifikuje się do tego zabiegu, przyjęte w modelu prawdopodobieństwo powinno wynosić około [redacted] aby odpowiadać danym z badania Fx-005. Należy mieć na uwadze, że dane z badania mogą być niereprezentatywne dla sytuacji w Polsce. Agencja przedstawiła jednak wyniki analizy w wariantcie uwzględniającym takie prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby na cykl. Prawdopodobieństwa nie różnicowano ze względu na interwencję. Pozostałe założenia modelu nie uległy zmianie w stosunku do analizy podstawowej wnioskodawcy.

Przyjmując 7,5% prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby na cykl (zamiast [redacted]) współczynnik ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Przy takim założeniu następuje wzrost inkrementalnego efektu zdrowotnego z 2,87 QALY do 3,58 QALY.

Zakładając, że stosowanie tafamidisu skutkuje wydłużeniem czasu do przeszczepienia wątroby (w stosunku do leczenia objawowego), należy uwzględnić niższe prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby w ramieniu tafamidisu. Przyjmując wartość prawdopodobieństwa wykonania tego zabiegu z analizy podstawowej dla ramienia placebo ([redacted] na cykl) i wartość oszacowaną na podstawie badania Fx-005 dla ramienia tafamidisu (7,5% na cykl) wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS.

Wyniki uzyskane powyżej nie odbiegają od wyników analizy podstawowej wnioskodawcy o więcej niż 12%, zatem można uznać, że wnioskowanie jest stosunkowo stabilne.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności leczenia produktem leczniczym Vyndaqel (tafamidis) dorosłych pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP) w 1. stadium objawowej polineuropatii, w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych, w ramach programu lekowego.

Ocenianą interwencją jest lek Vyndaqel (tafamidis) w postaci kapsułek miękkich 20 mg. Zalecana dawka megluminianu tafamidisu wynosi 20 mg doustnie, raz na dobę, co odpowiada 12,2 mg tafamidisu – 1 kapsułka. Tafamidis stosowany jest wraz z leczeniem objawowym. Technologię wnioskowaną porównano z leczeniem objawowym (placebo), na które składają się m. in. leki przeciwbólowe, terapia zaburzeń odżywiania, fizjoterapię i leczenie protetyczne.

W celu przeprowadzenia analizy wykorzystano analizę kosztów-użyteczności (CUA), którą przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat) z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent). W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty tafamidisu, koszty leczenia objawowego, koszty związane z przeszczepieniem wątroby, koszty diagnostyki i monitorowania.

Do kosztów wspólnych zaliczono koszty leczenia działań niepożądanych. Uwzględniono stopy dyskontowe zgodnie z wytycznymi Agencji (3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów).

W analizie wykorzystano model Markowa otrzymany od podmiotu odpowiedzialnego, dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Model stworzono w programie Microsoft Excel 2007, a zaktualizowano w programie Microsoft Excel 2010 poprzez wprowadzenie aktualnych danych kosztowych i klinicznych, aktualizację wyników przeglądów, korektę błędnie działających makr, sprawdzenie i korektę formuł, aktualizację wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów, zmianę sposobu rozliczania niektórych świadczeń.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili szeroką jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wszystkie kluczowe parametry modelu, m. in. długość horyzontu czasowego, prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby czy wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W żadnym z uwzględnionych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej.

Kluczowymi ograniczeniami analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności, użyteczności poszczególnych stanów w modelu oraz odsetki pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby.

Wyniki:

Stosowanie tafamidisu w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem wyższych wyników zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [REDACTED], bez względu na perspektywę analizy. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na [REDACTED] PLN/QALY z RSS oraz [REDACTED] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są praktycznie tożsame: ICUR z RSS – [REDACTED] PLN/QALY, ICUR bez RSS – [REDACTED] PLN/QALY.

W wariancie podstawowym analizy, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności (134 514 PLN) należałoby cenę zbytu netto tafamidisu [REDACTED] z poziomu [REDACTED] PLN netto za 1 opakowanie leku do ceny [REDACTED] PLN netto z perspektywy NFZ ([REDACTED] PLN z perspektywy wspólnej).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji leku Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk, stosowanego w leczeniu rodzinnej amyloidozy transtretynowej (TTR-FAP) u dorosłych pacjentów w 1. stadium objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych, w horyzoncie dwóch pierwszych lat (2019-2020) od wprowadzenia leku Vyndaqel do refundacji w ramach programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że produkt leczniczy Vyndaqel nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że produkt leczniczy Vyndaqel jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów klinicznych, co jest podejściem słusznym z uwagi na ultrazadki charakter wnioskowanego wskazania, brak wiarygodnych literaturowych danych epidemiologicznych dla Polski oraz zróżnicowane dane w tym zakresie dla innych krajów europejskich. Zgodnie z wynikami ankiety, w styczniu 2018 r. w Polsce [redacted] pacjentów z diagnozą TTR-FAP, przy czym, zdaniem ekspertów, co roku rozpoznaje się [redacted] nowe przypadki. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów tylko w I stadium choroby - według ankietowanych klinicystów jest to [redacted] populacji z TTR-FAP. Dodatkowo, eksperci wskazali, że w Polsce żyje [redacted] nosicieli mutacji genu odpowiedzialnej za TTR-FAP, nie wiadomo jednak czy i kiedy u tych pacjentów pojawią się pierwsze objawy choroby. Na podstawie powyższych danych wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej **w wariancie podstawowym**.

W **wariancie minimalnym** wnioskodawca założył, że populację docelową stanowią wyłącznie nowozdiagnozowani pacjenci, tj. [redacted] z TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii, każdego roku analizy. Wariant ten zakłada, że pacjenci będą w programie tylko w ciągu pierwszego roku od diagnozy.

W **wariancie maksymalnym** w analizach wnioskodawcy przyjęto aktualną liczbę chorych na TTR-FAP równą liczbie nosicieli mutacji, tj. [redacted] obecnie, liczbę nowozdiagnozowanych pacjentów co roku [redacted] oraz odsetek pacjentów w stadium I równy [redacted] (analogicznie jak w wariancie podstawowym).

Udziały

Koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty produktu leczniczego Vyndaqel, koszty leczenia objawowego, koszty przeszczepienia wątroby, koszty diagnostyki i monitorowania, przy czym koszty różniące porównywane technologie to koszty produktu leczniczego Vyndaqel oraz koszty diagnostyki i monitorowania. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (koszty leczenia objawowego stosowane są również w celu łagodzenia objawów niepożądanych).

Koszty leków refundowanych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazów leków refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat NFZ (zarządzenia nr 62/2017/DSOZ, 66/2018/DSOZ, 64/2018/DSOZ, 87/2018/DSOZ).

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Vyndaqel wynosi [redacted] PLN (CHB: [redacted] PLN). Wnioskodawca zaproponował RSS, zgodnie z którym [redacted]

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

W ramach leczenia objawowego wnioskodawca uwzględnił interwencje zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce oraz wskazane w wytycznych Ando 2013. Szczegółowy wykaz leczenia objawowego stosowanego w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii przedstawiono w rozdziale 5.1.1.1 „Opis i struktura modelu wnioskodawcy”.














Na podstawie danych dot. czasu oczekiwania na przeszczepienie narządów zaczerpniętych z Poltransplant (www.poltransplant.org.pl) przyjęto, że koszt samego przeszczepienia pojawi się w drugim roku analizy. Odsetek pacjentów, u których wykonany zostanie zabieg ([redacted]) określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W kosztach związanych z przeszczepieniem wątroby uwzględniono: koszt leczenia immunosupresyjnego (takrolimus o standardowym uwalnianiu, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, cyklosporyna), leki immunosupresyjne zapobiegające odrzutowi przeszczepu, koszt leczenia ostrego odrzucania przeszczepionego narządu (uwzględniający koszt wykonania biopsji), koszt przeszczepienia narządu (w przypadku biorców allogenicznym przeszczepów wątroby).

W ramach kosztów diagnostyki i monitorowania uwzględniono badania diagnostyczne zgodnie z wnioskowanym programem lekowym: potwierdzona mutacja w genie TTR; ocena kliniczna w skali NIS-LL, CADT oraz w skali Karnofsky'ego; ocena elektrofizjologiczna (elektroencefalografia (ENG), elektromiografia (EMG), wywołane potencjały skórne (WPS)); elektrokardiogram (EKG); badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy); zmodyfikowany wskaźnik masy ciała); badanie okulistyczne. Świadczenia i ich koszt określono na podstawie Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Koszt testu na obecność mutacji TTR określono na podstawie cennika gdańskiego Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK (Uniwersyteckie Centrum Kliniczne) dla testów (badania finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kontraktu). Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego przyjęto, że diagnostyka wykonywana jest jednorazowo, zaś monitorowanie zarówno w trakcie terapii, jak i po jej zakończeniu odbywa się co 6 miesięcy (badanie okulistyczne odbywa się co 12 miesięcy)

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Wykaz parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy

Nazwa parametru	Wartość	Źródło
Liczba dni w roku	365,25	Założenie własne
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie własne
Średnia masa ciała pacjenta [kg]	64,00	Coelho 2012
Średni wzrost pacjenta [cm]	166,70	Coelho 2012
Wielkość populacji docelowej – wariant prawdopodobny, rok 1.		Opinia ekspertów
Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z TTR-FAP co roku		Opinia ekspertów
Odsetek pacjentów w stadium I		Opinia ekspertów
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby		Opinia ekspertów
Chorzy kontynuujący leczenie		Opinia ekspertów
Czas do przeszczepienia wątroby	1 rok	Dane Poltransplant
Cena zbytu netto leku Vyndaqel, bez RSS [PLN]		Wnioskodawca
Cena zbytu netto leku Vyndaqel, z RSS [PLN]		Wnioskodawca
Udział leku Vyndaqel w scenariuszu nowym		Opinie ekspertów
Koszt leczenia objawowego – rok 1. [PLN]		Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ, Dane DGL, statystyki JGP, inne
Koszt leczenia objawowego – rok 2. [PLN]		
Koszt przeszczepienia wątroby – rok 1. [PLN]	240 933,61	
Koszt przeszczepienia wątroby – rok 2. [PLN]	6 328,61	
Koszt diagnostyki i monitorowania – rok 1. [PLN]		
Koszt diagnostyki i monitorowania – rok 2. [PLN]		
Koszt diagnostyki i monitorowania – rok 2. [PLN]		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	█	█
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	█	█

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt leku Vyndaqel	█	█
Koszt leczenia objawowego	24 062,49	20 749,23
Pozostałe koszty (diagnostyka, monitorowanie, przeszczepienie wątroby)	█	█
Koszty sumaryczne	█	█
Scenariusz nowy		
Koszt leku Vyndaqel	█	█
Koszt leczenia objawowego	24 062,49	20 749,23
Pozostałe koszty	█	█
Koszty sumaryczne	█	█
Wyniki inkrementalne		
Koszt leku Vyndaqel	█	█
Koszt leczenia objawowego	0	0
Pozostałe koszty	█	█
Koszty sumaryczne	█	█

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. █ odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie z RSS, oraz █ w wariancie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 68. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozpowszechnienie porównywanych technologii określono na podstawie opinii eksperckich. Przyjęto, że wnioskowana technologia po objęciu jej refundacją przejmie udziałów w rynku. Jest to pozorne przejęcie rynku, ponieważ komparatorem dla tafamidisu jest samo leczenie objawowe, natomiast leczenie objawowe będzie skojarzone z terapią tafamidisem w scenariuszu nowym i koszt tego leczenia jest taki sam w obu porównywanych scenariuszach. Zatem nie będzie to de facto przejęcie rynku, lecz objęcie leczeniem nieleczonych do tej pory pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację pokrywa zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Vyndaqel będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości poprzez testowanie wariantów skrajnych analizy. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą parametry dotyczące odsetka chorych kontynuujących leczenie, liczby nowych rozpoznań rocznie, odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia i czasu do zabiegu, odsetka pacjentów w stadium I TTR-FAP, kosztu leczenia objawowego w 1. oraz 2. Roku.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Zdaniem Agencji, sposób oszacowania populacji docelowej jest właściwy. Ze względu na brak danych literaturowych oraz ultraradki charakter TTR-FAP wykorzystanie opinii eksperckich w celu określenia liczby pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL jest uzasadnione. Ekspertki ankietowani przez AOTMiT oraz dane NFZ potwierdzają oszacowania wnioskodawcy. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant maksymalny analizy, w którym przyjęto aktualną liczbę chorych na TTR-FAP równą liczbie nosicieli mutacji. Warto zwrócić uwagę, że prawidłowe rozpoznanie TTR-FAP jest trudne i wymaga zastosowania odpowiednich metod, m.in. ze względu na nietypowe objawy kliniczne, zmienne zaburzenia autonomiczne, trudności w wykryciu złożeń amyloidowych w trakcie pojedynczej biopsji tkankowej oraz rzadkie wykorzystanie analizy genów kodujących TTR w trakcie rozpoznania idiopatycznej polineuropatii. Z uwagi na powyższe, nie można wykluczyć, że obecnie populacja wnioskowana jest liczniejsza niż wynika to z oszacowań eksperckich,

m.in. ze względu na brak przeprowadzonych badań genetycznych w populacji z rozpoznaniem idiopatycznej polineuropatii. Według danych literaturowych polineuropatia może dotyczyć 1% populacji, z czego 20-30% może mieć charakter idiopatyczny, a ostatnie badania wskazują na rosnący odsetek chorych z tym rozpoznaniem (Hanewinkel 2016). Objęcie refundacją wnioskowanej technologii może przełożyć się na większą edukację i świadomość środowiska medycznego w zakresie TTR-FAP, a także na działania w zakresie poprawy i rozpowszechnienia diagnostyki, a to może wpłynąć dodatkowo na liczebność populacji docelowej. W świetle tych rozważań należy podkreślić, że obecnie nie ma wiarygodnych danych na temat liczby objawowych nosicieli mutacji odpowiedzialnych za TTR-FAP w populacji ogólnej Polski. Niemniej jednak, efekt opisanych powyżej działań to raczej perspektywa wielu lat niż horyzontu niniejszej analizy. Przedstawiony w niniejszym opracowaniu wariant maksymalny analizy należy uznać za skrajnie konserwatywny i mało prawdopodobny. Według danych NFZ, liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: E85.1 (główne bądź współistniejące) wynosiła 4, 3 i 4, odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 r.

W modelu BIA odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby wynosił [redacted], natomiast eksperci ankietowani przez Agencję wskazali na wartość nieco wyższą, tj. 60-70%. W analizie wrażliwości wnioskodawca testuje wpływ skrajnych wartości tego parametru (0%, 100%) na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci powyżej 65 r.ż. nie kwalifikują się do przeszczepienia wątroby (opinia eksperta ankietowanego przez AOTMiT). Z drugiej strony, rekomendacje kliniczne dla TTR-FAP (ATTReuNET 2016) nie zalecają przeszczepienia wątroby u pacjentów powyżej 50 r.ż. Według danych NFZ w latach 2015-2017 leczyło się 13 pacjentów z TTR-FAP, z czego tylko dwóch było poniżej 50 r.ż. (należy z ostrożnością interpretować powyższe dane ponieważ wiek jednego z pacjentów określono w otrzymanych danych na ok. 6 miesięcy), a więc rzeczywisty odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby może być mniejszy niż wynika to z modelu BIA wnioskodawcy, co zwiększy wydatki płatnika na refundację tafamidisu. W świetle powyższych informacji wariant analizy wrażliwości zakładający [redacted] pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby może być bardziej wiarygodny niż wariant podstawowy, oczywiście przy założeniu, że praktyka kliniczna w Polsce będzie zgodna z rekomendacjami europejskimi.

Kolejny niepewny parametr analizy to czas do przeszczepienia wątroby, który wnioskodawca oszacował w wariancie podstawowym na 12 miesięcy (warianty skrajne: 6-24 miesiące). Parametr został oszacowany wyłącznie na podstawie danych Poltransplant. W ten sposób wnioskodawca założył, że jedynym czynnikiem wpływającym na czas do przeszczepienia wątroby u pacjentów zakwalifikowanych do tego zabiegu jest średni czas dostępu do narządu w Polsce. Rekomendacje ATTReuNET 2016 wskazują na kolejny warunek - wystąpienie progresji w trakcie leczenia farmakologicznego, co sugeruje, że w praktyce klinicznej, obok dostępności narządu, istotna może być również ocena progresji choroby przez lekarza (jak i decyzja pacjenta) warunkująca ostateczną decyzję. Ograniczenia związane z przeszczepieniem wątroby związane są z dostępnością narządu (przewaga popytu nad podażą), restrykcyjnym doбором dawców, znaczącą chorobowością i śmiertelnością oraz nieodłącznym ryzykiem związanym z dożywotnią immunosupresją (Barroso 2017). Co więcej, na przykład w badaniu Castro, sugeruje się porównywalną skuteczność tafamidisu i przeszczepienia wątroby w stabilizacji neuropatii. Dane Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry wskazują na widoczny spadek w liczbie przeprowadzonych transplantacji wątroby od 2008 r., co może być związane z wprowadzeniem tafamidisu (Cruz 2016, Ericzon 2015). Według ankietowanego przez Agencję Konsultanta Krajowego w dziedzinie Reumatologii, profesora Marka Brzosko „Aktualnie tafamidis jest brany pod uwagę jako lek w pierwszej linii w leczeniu TTR-FAP. Gdy lek nie jest skuteczny wskazany jest przeszczep wątroby. Przeszczep wątroby jest jedną z metod leczenia TTR-FAP.” Z uwagi na powyższe, stosowanie tafamidisu, czas oczekiwania na przeszczepienie oraz konsekwencje i ryzyka związane z zabiegiem przeszczepienia, mogą znacząco wydłużyć szacowany przez wnioskodawcę średni czas do przeszczepienia wątroby a tym samym zwiększyć koszty refundacji ocenianego leku. Nie można zatem wykluczyć, że w rzeczywistej praktyce klinicznej czas do przeszczepienia wątroby będzie dłuższy niż czas testowany w wariancie maksymalnym analizy (2 lata lub więcej). Nie wiadomo jednak, jak będzie wyglądała polska praktyka kliniczna w odniesieniu do TTR-FAP po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Zdaniem eksperta klinicznego, dr n. med. Marty Lipowskiej, „u części chorych może dojść do zajęcia serca lub rzadziej nerek, wówczas potrzebne są przeszczepienia złożone wątroba+ serce, wątroba + nerki lub wątroba + serce + nerki”. W tym roku w 08/2018 wykonano w Polsce, z tego co mi wiadomo pierwsze przeszczepienie serce + wątroba, więc jest to procedura bardzo złożona, wysoko specjalistyczna”. Konieczność przeprowadzenia kilku przeszczepień jednocześnie może również negatywnie wpłynąć na czas do zabiegu. Należy podkreślić, że oszacowany w BIA wnioskodawcy parametr „czas do przeszczepienia wątroby” oszacowano na podstawie danych dotyczących wszystkich pacjentów oczekujących na ten zabieg w Polsce, niezależnie od choroby czy terapii, a więc ekstrapolowanie tych wartości na wnioskowaną populację jest obarczone niepewnością. Co więcej, maksymalny wariant parametru „czas do przeszczepienia wątroby” (2 lata lub więcej) oparto na publikacji obejmującej pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową – Ericzon 2015.

Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

„W analizie, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych uznano za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych. Faktem popierającym brak uwzględnienia kosztów występowania zdarzeń niepożądanych jest wzięcie pod uwagę w analizie kosztów leczenia objawowego, które wpływa na łagodzenie symptomów pojawiających się zdarzeń niepożądanych, a co za tym idzie także trudność wyodrębnienia kosztów zdarzeń niepożądanych spośród kosztów leczenia objawowego.

Koszt leczenia objawowego przyjęto jako średnią kosztów wszystkich terapii stosowanych w łagodzeniu objawów (...), w związku z brakiem danych o odsetkach chorych, którzy mają poszczególne objawy. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz zakładający brak kosztów leczenia objawowego oraz uwzględniono maksymalne koszty ww. leczenia, równe sumie kosztów leczenia poszczególnych objawów – wykazano brak wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy.

Zabiegi i terapie stosowane w ramach leczenia objawowego, uwzględnione w analizie, nie pokrywają się w pełni z tymi przedstawionymi w Analizie klinicznej, które określone zostały na podstawie referencyjnego badania klinicznego. Leki wskazane w referencyjnym badaniu klinicznym, to wszystkie substancje, które były przyjmowane przez pacjentów uczestniczących w tym badaniu. Nie jest wiadome czy wszystkie te leki przyjmowane były z powodu objawów wynikających z TTR-FAP. U części pacjentów mogły występować choroby współistniejące, niewynikające z TTR-FAP, które wymagały specyficznego leczenia. Z tego względu, w analizie wpływu na budżet uwzględniono leczenie objawowe zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce oraz wskazane w wytycznych Ando 2013.

TTR-FAP to choroba ultraradka, stąd brak jest danych epidemiologicznych dla Polski. W związku z powyższym, populację chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii określono na podstawie ankiet wypełnionych przez dwóch ekspertów.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W wariantcie minimalnym przyjęto, że (1) populację docelową stanowią wyłącznie pacjenci nowozdiagnozowani (z TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii rocznie), (2) pacjenci będą w programie tylko w ciągu pierwszego roku od diagnozy.

W wariantcie maksymalnym wnioskodawca przyjął aktualną liczbę chorych na TTR-FAP równą liczbie nosicieli mutacji, tj. obecnie, liczbę nowodiagnostowanych pacjentów co roku oraz odsetek pacjentów w stadium I równy (analogicznie jak w wariantcie podstawowym).

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 69. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	I rok	II rok	I rok	II rok
	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)				

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok
Wariant minimalny		
Koszt leku Vyndaqel		
Koszty sumaryczne		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok
Wariant maksymalny		
Koszt leku Vyndaqel	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED]. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA:

- odsetek chorych kontynuujących leczenie: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio [REDACTED];
- liczba nowych rozpoznań rocznie: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio [REDACTED];
- odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia: wartość minimalna równa [REDACTED] maksymalna - [REDACTED];
- czas do przeszczepienia: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio 0,5 roku i ≥ 2 lata;
- odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio 47,5% i 83,9%;
- koszt leczenia objawowego w roku 1. oraz w roku 2.: wartość minimalna równa 0 PLN (brak kosztów leczenia objawowego), wartość maksymalna równa sumie kosztów leczenia poszczególnych objawów w miejsce wartości średniej – 25 788,72 PLN (zamiast 3 684,10 PLN).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego. Spośród ocenianych wariantów, największy wpływ na wzrost wydatków płatnika miały maksymalne wartości takich parametrów jak: odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby ([REDACTED] w drugim roku refundacji względem wariantu podstawowego), czas do przeszczepienia ([REDACTED] w drugim roku refundacji) oraz odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP ([REDACTED]).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wnioskodawcy wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) stosowanego u dorosłych pacjentów z rodzinną amyloidozą transtyretynową (TTR-FAP) w 1. stadium objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku braku refundacji tafamidisu chorzy będą otrzymywać wyłącznie leczenie objawowe. W scenariusz nowym, wszyscy pacjenci będą otrzymywać wnioskowaną technologię w skojarzeniu z leczeniem objawowym.

Populację docelową oszacowano na podstawie opinii eksperckich. Zgodnie z wynikami ankiety, w styczniu 2018 r. w Polsce było [REDACTED] pacjentów z diagnozą TTR-FAP, przy czym, zdaniem ekspertów, co roku rozpoznaje się średnio [REDACTED] nowe przypadki. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów tylko w I stadium choroby - według ankietowanych klinicystów jest to [REDACTED] populacji z TTR-FAP (wariant podstawowy). W wariantcie minimalnym wnioskodawca założył, że populację docelową stanowią będą wyłącznie nowo zdiagnozowani pacjenci, tj. [REDACTED] z TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii, każdego roku analizy. Wariant ten zakłada, że pacjenci będą w programie tylko w ciągu pierwszego roku od diagnozy. W wariantcie maksymalnym w analizach wnioskodawcy

przyjęto aktualną liczbę chorych na TTR-FAP równą liczbie nosicieli mutacji, [redacted] obecnie, liczbę nowozdiagnozowanych pacjentów co roku [redacted] oraz odsetek pacjentów w stadium I równy [redacted] (analogicznie jak w wariantie podstawowym).

Według ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę, w scenariuszu istniejącym [redacted]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty produktu leczniczego Vyndaqel, koszty leczenia objawowego, koszty przeszczepienia wątroby, koszty diagnostyki i monitorowania, przy czym koszty różniące porównywane technologie to koszty produktu leczniczego Vyndaqel oraz koszty diagnostyki i monitorowania. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (koszty leczenia objawowego stosowane są również w celu łagodzenia objawów niepożądanych). Koszty szacowano m.in. w oparciu o Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r., taryfikatory opłat NFZ, opinie ekspertów klinicznych, dane Poltransplant i cennik Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK. Wnioskodawca zaproponował RSS, zgodnie z którym [redacted] – lek będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej.

Przeprowadzono walidacja wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu nie wykazała żadnych nieprawidłowości.

W analizie, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych uznano za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych. Koszt leczenia objawowego przyjęto jako średnią kosztów wszystkich terapii stosowanych w łagodzeniu objawów, w związku z brakiem danych o odsetkach chorych, którzy mają poszczególne objawy. Zabiegi i terapie stosowane w ramach leczenia objawowego, uwzględnione w analizie, nie pokrywają się w pełni z tymi przedstawionymi w Analizie klinicznej, które określone zostały na podstawie referencyjnego badania klinicznego.

Zdaniem Agencji, sposób oszacowania populacji docelowej jest właściwy. Agencja zwraca jednak uwagę, że prawidłowe rozpoznanie TTR-FAP jest trudne i wymaga zastosowania odpowiednich metod, m.in. ze względu na nietypowe objawy kliniczne, zmienne zaburzenia autonomiczne, trudności w wykryciu złogów amyloidowych w trakcie pojedynczej biopsji tkankowej oraz rzadkie wykorzystanie analizy genów kodujących TTR-FAP w trakcie rozpoznania idiopatycznej polineuropatii. Nie można zatem wykluczyć, że obecnie populacja wnioskowana jest liczniejsza niż wynika to z oszacowań eksperckich, m.in. ze względu na brak przeprowadzonych badań genetycznych w populacji z rozpoznaniem idiopatycznej polineuropatii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do refundacji może się przełożyć na większą liczbę badań genetycznych w kierunku TTR-FAP, a tym samym na wzrost populacji docelowej.

W modelu BIA odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wynosił [redacted], natomiast eksperci ankietowani przez Agencję wskazali na wartość nieco wyższą, tj. 60-70%. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci powyżej 65 r.ż. nie kwalifikują się do przeszczepienia wątroby (opinia eksperta ankietowanego przez AOTMiT). Z drugiej strony, rekomendacje kliniczne dla TTR-FAP (ATTReuNET 2016) nie zalecają przeszczepienia wątroby u pacjentów powyżej 50 r.ż. Według danych NFZ w latach 2015-2017 leczyło się 13 pacjentów z TTR-FAP, z czego tylko dwóch było poniżej 50 r.ż. (należy z ostrożnością interpretować powyższe dane ponieważ wiek jednego z pacjentów określono w otrzymanych danych na ok. 6 miesięcy), a więc rzeczywisty odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby może być mniejszy niż wynika to z modelu BIA wnioskodawcy. W analizie wrażliwości wnioskodawca testuje wpływ skrajnych wartości tego parametru ([redacted]) na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii.

Kolejny niepewny parametr analizy to czas do przeszczepienia wątroby, który wnioskodawca oszacował w wariantie podstawowym na 12 miesięcy (warianty skrajne: 6-24 miesiące) – na podstawie danych Poltransplant. oszacowany w BIA wnioskodawcy parametr „czas do przeszczepienia wątroby” oszacowano na podstawie danych dotyczących wszystkich pacjentów oczekujących na ten zabieg w Polsce, niezależnie od choroby czy terapii, a więc ekstrapolowanie tych wartości na wnioskowaną populację jest obarczone niepewnością. stosowanie tafamidisu, czas oczekiwania na przeszczepienie oraz konsekwencje i ryzyka związane z zabiegiem przeszczepienia, mogą znacząco wydłużyć szacowany przez wnioskodawcę średni czas do przeszczepienia wątroby, a tym samym zwiększyć czas stosowania leku, a co za tym idzie koszty refundacji związane z ocenianym lekiem. Niepewność omawianego parametru szeroko skomentowano w Rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA odnosząc się do danych literaturowych i rekomendacji klinicznych.

Pozostałe ograniczenia analizy BIA wnioskodawcy opisano i skomentowano w Rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.

Wyniki BIA

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariantcie z RSS, oraz o ok. [redacted] w wariantcie bez RSS. W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] w I i II roku refundacji z RSS [redacted] rocznie w wariantcie bez RSS. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted] Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego. Spośród ocenianych wariantów, największy wpływ na wzrost wydatków płatnika miały maksymalne wartości takich parametrów jak: odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby ([redacted] w drugim roku refundacji względem wariantu podstawowego), czas do zabiegu ([redacted] w drugim roku refundacji) oraz odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP ([redacted]).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla preparatów Xolair (omalizumab), Synagis (palivizumab) i Naulasta (pegfilgrastim) - ochrona patentowa tych produktów wygasła odpowiednio 01.08.2017 r., 01.08.2015 r. i 21.08.2017 r., a badania nad biopodobnymi odpowiednikami dla tych substancji są w trakcie realizacji lub zostały zakończone. Zgodnie z ustawą o refundacji, wydanie decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu zmienia podstawę limitu w grupie limitowej na cenę hurtową za DDD tego odpowiednika, przy czym urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W niniejszej analizie wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, że minimalna możliwa redukcja urzędowej ceny zbytu wynosi 25%. Dodatkowo, uznano stałą sprzedaż na poziomie obserwowanym w 2017 r. oraz przyjęto 25% spadek wydatków na refundacje od momentu objęcia refundacją odpowiedników dla uwzględnionych substancji.

Tabela 71. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [PLN]

Kategoria	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Wyniki BIA, bez RSS, wariant maksymalny		
Oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania	-21 527 710	-21 586 690
Wynik inkrementalny		

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (bez uwzględnienia zaproponowanego RSS) związane z finansowaniem tafamidisu wyniosą w perspektywie analizy około [redacted]. Mogą one zostać pokryte ze wskazanych powyżej źródeł oszczędności, oszacowane oszczędności dla NFZ wynoszą około 43,11 mln PLN.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 72. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi		
	Dr n. med. Marta Lipowska Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii
Kryteria kwalifikacji	„Brak uwag”	„Zgodne z ChPL produktu.”	„Nie mam uwag.”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Skale umieszczone w programie nie są znane polskim neurologom, ale są łatwe do użycia i wybrano je, ponieważ są wykorzystywane w większości opracowań chorych z TTR FAP.”	„Możliwe do implementacji, nie wymagają „doposażenia” oddziału prowadzącego program.”	„Nie mam uwag.”
Monitorowanie skuteczności leczenia	„Brak uwag”	„Wystarczające do określenia skuteczności leczenia.”	„Nie mam uwag.”
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	„Brak uwag”	„Lek o dobrym profilu bezpieczeństwa, badania wykonywane w programie odpowiednie do”	„Nie mam uwag.”
Czas leczenia w programie	„Brak uwag”	„Czas leczenia i kryteria wyłączenia zgodne z aktualnym stanem wiedzy.”	„Nie mam uwag.”
Kryteria wyłączenia	„Trudno określić precyzyjnie kryteria wyłączenia, ponieważ dla części chorych tafamidis może być jedyną formą leczenia (brak możliwości przeszczepienia wątroby z uwagi na przeciwwskazania, brak alternatywnego leczenia). W takich wypadkach spowolnienie postępu choroby może być dostatecznym argumentem dla kontynuacji leczenia. Spowolnienie postępu może być trudne do udowodnienia – indywidualny przebieg choroby. Dlatego też decyzja powinna być podjęta przez konsylium/zespół ekspertów.”	„Kryteria wyłączenia zgodne z aktualnym stanem wiedzy.”	„Nie mam uwag.”
Potencjalne problemy w związku z wymaganym w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego potwierdzeniem mutacji w genie TTR.	„Badanie genetyczne genu TTR powinno być dostępne w Poradniach Genetycznych i refundowane przez NFZ. Obecnie wiem o jednej poradni w Szpitalu Uniwersyteckim w Gdańsku, która miała mieć takie badanie dostępne. W chwili obecnej najbardziej dostępne są badania w ramach grantu firmy Pfizer (pobranie krwi na DBS).”	„Obecnie trudno dostępna diagnostyka genetyczna (Poradnie Genetyczne/Zakłady Genetyki Laboratoryjnej w Polsce).”	„Nie dostrzegam, ale nie mam własnego doświadczenia w leczeniu tej choroby.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vyndaqel u dorosłych pacjentów z TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Vyndaqel” oraz „Tafamidis”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (HAS 2012) i 3 negatywne (AWMSG 2012, SMC 2013, NCPE 2018) u dorosłych pacjentów z TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii. Należy jednak zwrócić uwagę, że negatywne rekomendacje wynikały z braku przedłożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 73. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vyndaqel.

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
HAS 2012 (Francja)	Pozytywna	Dorośli pacjenci z transtyretynową polineuropatią amyloidową I stopnia w celu opóźnienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.	HAS zaleca włączenie leku do wykazu leków refundowanych i dopuszczonych do użytku szpitalnego. Agencja pragnie być także informowana o wynikach rocznego raportu o bezpieczeństwie przez EMA, w szczególności w zakresie bezpieczeństwa dot. wątroby i skuteczności w populacji pacjentów z mutacją inną niż Val30Met.
AWMSG 2012 (Walia)	Negatywna	Dorośli pacjenci z transtyretynową polineuropatią amyloidową I stopnia w celu opóźnienia zaburzeń neurologicznych.	Negatywna rekomendacji ze względu na powielanie pracy z NICE i brak przedłożenia odpowiedniej dokumentacji
SMC 2013 (Szkocja)	Negatywna	Dorośli pacjenci z transtyretynową polineuropatią amyloidową I stopnia w celu opóźnienia obwodowych zaburzeń neurologicznych.	Brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenia do obrotu.
NCPE 2018 (Irlandia)	Negatywna	Dorośli pacjenci z transtyretynową polineuropatią amyloidową I stopnia w celu opóźnienia zaburzeń obwodowych neurologicznych.	Pełna ocena nie jest zalecana, dopóki podmiot odpowiedzialny nie przedłoży dodatkowych danych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 74. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.08.2018 r., znak PLR.4600.744.2018.14.IS (data wpływu do AOTMiT 21.08.2018) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie, 20 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990919833,

w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.09.2018 r., znak OT.4331.33.2018.PW_PK.9 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.10.2018 r. pismem z dnia 10.10.2018 r.

Problem zdrowotny

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

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące terapii TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii. Wszystkie odnalezione rekomendacje (ATTReuNET 2016, OJRD 2013, NORD 2010) wyszczególniły jako opcję leczenia TTR-FAP przeszczepienie wątroby. W dwóch wytycznych (OJRD 2013, NORD 2010) jest to jedyna możliwość terapii dla pacjentów, należy jednak zwrócić uwagę na daty ich publikacji – 2010 i 2013 rok. Wytyczne ATTReuNET z 2016 roku rekomendują już jednak farmakoterapię w leczeniu pacjentów z TTR-FAP w I stadium choroby, wymieniają tafamidis i diflunisal, pozostałe wytyczne zaznaczają, iż ww. leki są w trakcie badań klinicznych, ale z wstępnych danych wynika, że ich skuteczność jest wysoka. Należy także zauważyć, że wytyczne OJRD 2013 zaznaczają, iż każdy pacjent powinien być umieszczony na listach oczekujących na przeszczepienie wątroby. Według schematu leczenia ATTReuNET u pacjentów bez przeciwwskazań do przeszczepienia wątroby zabieg ten powinien być wykonany w przypadku stwierdzenia progresji choroby po leczeniu tafamidisem. Warty podkreślenia jest fakt, iż wytyczne OJRD 2013 wyraźnie zaznaczają cel farmakoterapii - według ekspertów farmakoterapia stosowana jest jedynie w celu oczekiwania na przeszczepienie wątroby lub potencjalne opóźnienie tej procedury. Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie dodatkowo leczenia objawowego. Leczenie to powinno zostać wprowadzone natychmiast po diagnozie oraz musi być zindywidualizowane do pacjenta. Dokument ATTReuNET 2016 rekomenduje także podejście multidyscyplinarne do choroby oraz kompleksową opiekę dla pacjenta. Wytyczne OJRD 2013 i ATTReuNET 2016 zalecają poradnictwo genetyczne dla pacjentów i ich krewnych, w tym potwierdzenie choroby testami genetycznymi.

Alternatywne technologie medyczne

Leczenie objawowe – m. in. leki przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, stosowane w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego, czy diuretyki u pacjentów z niewydolnością serca.

Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych. Przeszczepienie wątroby nie stanowi komparatora, gdyż zgodnie z wytycznymi klinicznymi procedurę tą należy stosować dopiero w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego (kolejna linia leczenia). Warto zwrócić uwagę na pominięcie porównania z diflunisalem, na który zwracają uwagę eksperci ankietowani przez Agencję. Należy jednak mieć na uwadze, że lek ten nie jest w Polsce refundowany w ocenianym wskazaniu (dostęp jedynie na zasadzie importu docelowego) oraz jego stosowanie w TTR-FAP jest zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z rodzinną amyloidozą transtyretynową (TTR-FAP) w I stadium objawowej polineuropatii. Należy zauważyć, że wszyscy pacjenci włączeni do badania Fx-005, na podstawie

którego powstała niniejsza analiza, mieli potwierdzoną mutację genu Val30Met, zatem w badaniu nie było pacjentów z innymi mutacjami genu TTR (jest ich ponad 120), do których także odnosi się program lekowy.

Badanie Fx-005 to wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie miało na celu ocenę efektywności eksperymentalnej tafamidisu u dorosłych pacjentów z rodzinną transtyretynową polineuropatią amyloidową (TTR-FAP). Produkt był podawany w dawce 20 mg raz dziennie w formie doustnej. Celem badania była także ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa TAF w stosunku do leczenia objawowego (w badaniu określanego jako placebo). Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Około 90% pacjentów włączonych do badania stosowało jednocześnie leczenie objawowe. Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 75 lat z amyloidozą transtyretynową, z potwierdzoną mutacją Val30Met, a także z neuropatią obwodową lub autonomiczną ze stanem sprawności w skali Karnofsky'ego ≥ 50 punktów. Pacjenci mieli I stadium choroby wg skali TTR-FAP (ustalone na podstawie wartości skali NIS). Badanie Fx-005 było podstawą rejestracji leku przez EMA we wnioskowanym wskazaniu.

Do analizy zostały włączone także 4 badania jednoramienne (Fx-006 stanowiące fazę extension do badania Fx-005, dwa eksperymentalne badania jednoramienne – Fx1A-201 (prospektywne badanie otwarte, uwzględniające pacjentów z mutacją w genie kodującym TTR inną niż Val30Met lub Val122Ile) oraz Yukio Ando 2016 (prospektywne badanie otwarte przeprowadzone w Japonii, uwzględniające pacjentów z potwierdzoną mutacją Val30Met lub inną w genie kodującym TTR) oraz badanie Fx1A-303 (w postaci dwóch publikacji Barroso 2017 i Waddington Cruz 2016 o różnych kryteriach włączenia - będące przedłużeniem fazy extension (tj. badania Fx-006) i/lub 1-ramiennego badania Fx1A-201). Do analizy włączono również dodatkowo 7 badań oceniających skuteczność praktyczną zastosowania tafamidisu u pacjentów z TTR-FAP w I stadium.

W badaniu Fx-005 wyniki przedstawiono dla populacji mITT (ang. modified intent-to-treat) oraz EE (ang. efficacy evaluable). W populacji ITT punkty końcowe nie zostały osiągnięte. Ważnym aspektem badania Fx-005 jest to, że włączeni pacjenci mieli jedynie mutacje genu TTR – Val30Met, a poznanych jest ponad 120 mutacji TTR. Jednak badanie jednoramienne Fx1A-201 włączało pacjentów tylko z mutacją inną niż Val30Met lub Val122Ile, a badania Fx1A-303 i Yukio Ando 2016 uwzględniało populacje mieszane (mutacja Val30Met i inne). Należy podkreślić, że 18-miesięczny okres obserwacji w badaniu Fx-005 jest zbyt krótki, żeby wnioskować o długofalowych efektach terapii.

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze powyższe ograniczenia badań.

Analiza skuteczności

Badanie RCT - TAF vs PLC (Fx-005)

W badaniu Fx-005 w analizie skuteczności nie została zachowana analiza ITT, wyniki przedstawiono dla populacji mITT oraz EE. Tafamidis w porównaniu do leczenia objawowego w populacji EE wykazał istotnie statystycznie korzystniejszy wpływ na jakość życia pacjenta w skali TQOL. W populacji mITT nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Jednak istotnym faktem jest to, że w 18-miesięcznym okresie obserwacji w grupie leczenia objawowego (placebo) odnotowano znaczące pogorszenie jakości życia w porównaniu do pacjentów leczonych tafamidisem. W przypadku odpowiedzi na leczenie w skali NIS-LL częstość ich wystąpienia wyniosła w populacji mITT 45,3% vs 29,5% (TAF vs PLC), w populacji EE 60% vs 38,1% (TAF vs PLC). Wyniki były istotne statystycznie w populacji EE i LT (ang. liver transplantation). W przypadku oceny stopnia upośledzenia kończyn dolnych w wyniku neuropatii oraz zmiany złożonego wyniku funkcji włókien małych (cienkich) nerwów wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami z przewagą w grupie TAF w 12 i 18 miesiącu obserwacji. W zmianach złożonego wyniku funkcji włókien dużych (grubych) nerwów istotnie statystycznie została wykazana przewaga w grupie TAF jedynie w 12 miesiącu obserwacji. Statystycznie istotna przewaga grupy tafamidisu została zaobserwowana także w zmianach wskaźnika mBMI i częstości występowania stabilizacji tetrameru TTR.

Badania jednoramienne - Fx-006, Fx1A-201, Yukio Ando 2016, Fx1A-303

Z badania Fx-006 wynika, że jakość życia w skali TQOL jest stabilna nawet przez 30 miesięcy stosowania tafamidisu. Również badanie Fx1A-303 potwierdza to przez 66 miesięcy, a badanie Fx1A-201 przez rok okresu obserwacji. Jedynie w badaniu Ando Yukio 2016 wykazano nieznaczne pogorszenie jakości życia. Stabilizację TTR zaobserwowano niemal u wszystkich chorych. U pacjentów stosujących tafamidis częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie w skali NIS-LL wyniosła dla 6 miesięcy obserwacji 80%, dla 12 miesięcy 60% i dla 18 miesięcy 40%. W badaniu Fx-005 wynik funkcji włókien małych i dużych był istotnie statystycznie niższy w grupie TAF w 12 miesiącu i w 18 (jedynie włókna małe). W badaniu Fx-006 w czasie 24 i 30 miesięcy nie zaobserwowano pogorszenia wyników tych dwóch parametrów. Natomiast w badaniu Ando Yukio 2016 po 18 miesiącach leczenia TAF odnotowano niewielki wzrost włókien małych i dużych. W badaniu Fx1A-201

nie zaobserwowano w czasie 12 miesięcy leczenia istotnej progresji choroby w zakresie włókien dużych. W badaniu Fx-006 wskaźnik mBMI był stabilny przez 24 i 30 miesięcy. W badaniu Ando Yukio 2016 odnotowano wzrost mBMI po 6 i 12 miesiącach leczenia. W pozostałych badaniach zaobserwowano niewielki spadek tego wskaźnika. W badaniu Ando Yukio 2016 ponad połowa pacjentów zachowała zdolność chodzenia.

Analiza skuteczności tafamidisu pokazuje przewagę tafamidisu m.in. w zakresie hamowania progresji choroby i korzystnego wpływu na jakość życia pacjentów z TTR-FAP. Badania jednoramienne wskazują na długoterminowe utrzymywanie się korzystnego wpływu leczenia z zastosowaniem tafamidisu.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie RCT - TAF vs PLC (Fx-005)

W badaniu Fx-005 w analizie bezpieczeństwa populacja ITT została zachowana. W trakcie badania stwierdzono 2 zgony w grupie tafamidisu i 3 w grupie placebo (leczeni objawowo). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) w obydwu grupach były odnotowywane u mniej niż 10% pacjentów, a różnice nie były istotne statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane (AEs) prawdopodobnie związane z leczeniem miały podobne odsetki w grupie TAF i PLC. SAEs mające potencjalny związek z leczeniem ogółem zaobserwowano u 3,1% pacjentów leczonych TAF i 3,2% w grupie PLC, ale różnice nie były istotne statystycznie. W przypadku AEs mających potencjalny związek z leczeniem w grupie TAF stwierdzono [redacted] niż w grupie PLC. Prawie u wszystkich pacjentów w badaniu z jednej i drugiej grupy odnotowano zdarzenia niepożądane ogółem, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W grupie TAF istotnie statystycznie rzadziej występowały niedokrwiistość, parestezje, neuralgia i zmęczenie, a częściej niż w grupie PLC występował ból nadbrzusza.

Badania jednoramienne - Fx-006, Fx1A-201, Yukio Ando 2016, Fx1A-303

W trakcie badania Fx-006 i Fx1A-201 nie wystąpił żaden przypadek zgonu. Natomiast w badaniach Ando Yukio 2016 i Fx1A-303 odnotowano po 2 zgony, w tym nagła śmierć i samobójstwo. Z badania Fx-006 wynika, że u 5 chorych wystąpiło łącznie 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego zagrażającego życiu. W publikacji Barroso 2017 częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących TAF wynosiła 35,7%. Z badania Fx1A-201 wynika, że u 8 chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 miesięcy okresu obserwacji, były to m.in. przemijający napad niedokrwienny mózgu, zespół cieśni nadgarstka, blok przedsionkowo-komorowy, zwężenie tętnicy wieńcowej, masy kałowe w podbrzuszu, niedrożność przepuszczająca jelita cienkiego. W badaniu Fx1A-201 zaznaczono, iż może istnieć związek ciężkich zdarzeń niepożądanych z leczeniem. W badaniu nie zaobserwowano żadnego zdarzenia niepożądanego, które mogłoby zagrażać życiu pacjenta. W badaniu Fx1A-303 u 13 pacjentów, którzy stosowali TAF wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Tylko u jednego pacjenta stwierdzono, iż może mieć to związek z zastosowanym leczeniem. We wszystkich badaniach występowało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u większości pacjentów (ok. 80%). W badaniu Fx-006 zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 84% pacjentów, a najczęstsze to było: wzrost aktywności GGT (glutamylotransferaza) >3x GGN, zakażenia dróg moczowych, zapalenie nosogardzieli, biegunkę oraz opatrzenie termiczne.

Z analizy bezpieczeństwa wynika, iż terapia tafamidsem jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Z badania Fx-005 wynika, iż lek wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Tafamidis w porównaniu do leczenia objawowego przejawia wyższą skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa. Z badań jednoramiennych wynika, iż w długoterminowym okresie stosowania tafamidisu wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Występujące zdarzenia niepożądane były głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy efektywności praktycznej odnaleziono 7 badań, które zostały przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Włączone do analizy publikacje (THAOS - Mundayat 2018, Adams 2015, Coelho 2015, Coelho 2016a, Coelho-Ines 2016, Avezedo Coutinho 2015, Miranda 2017 (Conceição 2018)). Publikacje wskazują na skuteczność leku u pacjentów z TTR-FAP w długim okresie obserwacji w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących jakości życia, całkowitego przeżycia i wpływu na progresję choroby (głównie u pacjentów z I stadium choroby).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie tafamidisu w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem wyższych wyników zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora [REDAKTOWANE], bez względu na perspektywę analizy. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na [REDAKTOWANE] PLN/QALY z RSS oraz [REDAKTOWANE] PLN/QALY bez RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są praktycznie tożsame: ICUR z RSS – [REDAKTOWANE] PLN/QALY, ICUR bez RSS – [REDAKTOWANE] PLN/QALY.

Wyniki analizy progowej

W wariacie podstawowym analizy, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności (134 514 PLN) należałoby cenę zbytu netto tafamidisu [REDAKTOWANE] z poziomu [REDAKTOWANE] PLN netto za 1 opakowanie leku do ceny [REDAKTOWANE] PLN netto z perspektywy NFZ ([REDAKTOWANE] PLN z perspektywy wspólnej).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariacie z RSS, oraz o ok. [REDAKTOWANE] w wariacie bez RSS. W wariacie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDAKTOWANE] w I i II roku refundacji z RSS [REDAKTOWANE] rocznie w wariacie bez RSS. W wariacie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [REDAKTOWANE]. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego. Spośród ocenianych wariantów, największy wpływ na wzrost wydatków płatnika miały maksymalne wartości takich parametrów jak: odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby ([REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji względem wariantu podstawowego), czas do zabiegu ([REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji) oraz odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP ([REDAKTOWANE]).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację (HAS 2012) i 3 negatywne (AWMSG 2012, SMC 2013, NCPE 2018) u dorosłych pacjentów z TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii. Należy jednak zwrócić uwagę, że negatywne rekomendacje wynikały z braku przedłożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti ankietowani przez Agencję zwrócili uwagę m. in. na następujące aspekty:

- skale umieszczone w programie nie są znane polskim neurologom, ale są łatwe do użycia i wybrano je, ponieważ są wykorzystywane w większości opracowań chorych z TTR FAP,
- trudno określić precyzyjnie kryteria wyłączenia, ponieważ dla części chorych tafamidis może być jedyną formą leczenia (brak możliwości przeszczepienia wątroby z uwagi na przeciwwskazania, brak alternatywnego leczenia). W takich wypadkach spowolnienie postępu choroby może być dostatecznym argumentem dla kontynuacji leczenia. Spowolnienie postępu może być trudne do udowodnienia – indywidualny przebieg choroby. Dlatego też decyzja powinna być podjęta przez konsylium/zespół ekspertów,
- badanie genetyczne genu TTR powinno być dostępne w poradniach genetycznych i refundowane przez NFZ. W chwili obecnej najbardziej dostępne są badania w ramach grantu firmy Pfizer (pobranie krwi na DBS).”

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.:</p> <p>“Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy.” European journal of neurology 25.3 (2018): 464-46 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838526/#!po=31.2500</p> <p>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 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.</p>	TAK	Wnioskodawca uwzględnił aktualne dane w przedstawionych Agencji analizach.
<p>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).</p> <p>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.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił szczegółowe założenia przyjęte na potrzeby szacowania wartości punktu w ramach AOS.
<p>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 w czasie do przeszczepienia wątroby parametr ten może mieć znaczący wpływ na wyniki AE.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowny wariant analizy wrażliwości.
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). W analizach nie wyszczególniono źródeł danych wykorzystanych do szacowania ceny badań genetycznych.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił szczegółowe dane, na podstawie, których szacowano koszty badań genetycznych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych.
- Nie wszystkie wyniki uwzględnione w AE pochodzą z AKL wnioskodawcy.
- Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Adams 2014	Adams D., Théaudin M., Cauquil C. i in, FAP Neuropathy and Emerging Treatments, 2014, Curr Neurol Neurosci Rep, 14 (435)
Adams 2015	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
Adams 2017	Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. Curr opin neurol 2017; 30:481-489.
Avezedo Coutinho 2015	Azevedo Coutinho M.C., Cortez-Dias N, Conceicao I. et al. Effect of tafamidis on the progression of cardiac involvement in patients with familial amyloid polyneuropathy. European Heart Journal 2015; 36 SUPPL. 1:452.
Avezedo Coutinho 2015	Azevedo Coutinho M.C., Cortez-Dias N., Placido R., et al. Impact of liver transplantation on the natural history of familial amyloid polyneuropathy. European Heart Journal 2015a; 36 SUPPL. 1:179.
Coelho 2012	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.
Coelho 2015	Coelho T, da Silva AM, Alves C, et al. Familial amyloid polyneuropathy treatment with tafamidis: evaluation of one- and two-year treatment in Porto, Portugal. Orphanet J Rare Dis. 2015;10(Suppl 1): O25.
Coelho 2016a	Coelho T., Rodrigues C., Fonseca I. Tafamidis for the treatment of familial amyloid polyneuropathy: Efficacy and safety data from a group of portuguese patients with three years follow-up. Journal of the Peripheral Nervous System 2016a; 21:245.
Coelho-Ines 2016	Coelho T., Iness M., Conceicao, Saramago P., et all. Patient centricity: Surviving transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System 2016; 21:244.
Coelho-Ines 2016	Coelho T., Iness M., Conceicao, Saramago P., et all. Patient centricity: Surviving transthyretin familial amyloid polyneuropathy. 6th International Chacot-Marie Tooth and Related Neuropathy Consortium (CMTR) Meeting -8-10 Sep, Venice, Italy (poster konferencyjny).
Coelho-Ines 2016	Ines M. Coelho T. Conceicao I, et all. Long-term survival of 3000 transthyretin familial amyloid polyneuropathy patients over 100 years. European Journal of Neurology 2016; 23 SUPPL. 2:44.
Coelho-Ines 2016	Ines M., Coelho T, Conceicao I., et all. Treatment comparative effectiveness in rare diseases: The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy survival. Value in Health 2016a; 19: A577-A578.
Conceição 2018	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.
Fx-005	Wyniki badania Fx-005 (NCT00409175) opublikowane na stronie z rejestru ClinicalTrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00409175
Fx-006	Wyniki badania Fx-006 (NCT00791492) opublikowane na stronie z rejestru ClinicalTrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00791492
Fx1A-201	Wyniki badania Fx1A-201 (NCT00630864) opublikowane na stronie z rejestru ClinicalTrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00630864
Keohane 2017	Keohane D, Schwartz J, Gundapaneni B, Stewart M, Amass L. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial. Amyloid 2017; 24:30-36.
Miranda 2017	Miranda B., Castro J., Conceicao I. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: The neuropathy progression on treated patients compared with natural disease progression. European Journal of Neurology 2017; 24 Supplement 1:31.
Scott 2014	Scott LJ. Tafamidis: a review of its use in familial amyloid polyneuropathy. Drugs 2014; 74:1371-1378.
THAOS	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 (CN 2015), October 31 November 5, 2015 Santiago, Chile (poster konferencyjny).
THAOS	Stewart M., Keohane D., Short S., et all. Positive real-world effectiveness of tafamidis for delaying disease progression in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2015; 10 Supplement 1.
THAOS	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
Waddington Cruz 2016	Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. Amyloid. 2016 Sep;23(3):178-183. Epub 2016 Aug 5.
Waddington-Cruz 2015	Waddington Cm, Benson Md. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. Neurology and therapy 2015; 4:61-79.
Yukio Ando 2016	Wyniki badania Yukio Ando 2016: (NCT01435655) opublikowane na stronie z rejestru ClinicalTrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01435655
Yukio Ando 2016	Yukio Ando, Yoshiki S, Konen O et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. Journal of the Neurological Sciences 2016; 362:266-271.

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
Adams 2016 (ATTReuNET 2016)	Adams D, Suhr OB., Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. <i>Curr Opin Neurol</i> 2016, 29(suppl 1):S14-S26
AWMSG 2012	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1238
HAS 2012	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/vyndaqel_ct_11936.pdf
NCPE 2018	http://www.ncpe.ie/drugs/tafamadis-meglumine-vyndaqel/
NORD 2010	https://www.rareconnect.org/uploads/documents/physician-s-guide-to-amyloidosis.pdf
OJRD 2013	https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1750-1172-8-31
SMC 2013	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2355/tafamidis_meglumine_vyndaqel_non_submission_final_april_2013_for_website.pdf
Pozostałe publikacje	
62/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz.6604.html
73/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732017dsoz.6622.html
99/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 99/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-992017dsoz.6663.html
Barroso 2017	Barroso, Fabio A., et al. "Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years." <i>Amyloid</i> 24.3 (2017): 194-204.
Coutinho 1980	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. <i>Amyloid and Amyloidosis</i> . Amsterdam: Excerpta Medica; 1980:88-98.
Cruz 2016	Waddington Cruz, Márcia, et al. "Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy." <i>Amyloid</i> 23.3 (2016): 178-183.
DGL	Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
Ericzon 2015	Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? <i>Transplantation</i> , 2015, 99(9):1847-54.
Hanewinckel 2016	Hanewinckel, R., van O j en, M., Ikram, M. A., & van Doorn, P. A. (2016). The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. <i>European journal of epidemiology</i> , 31(1), 5-20.
Jurczyszyn 2004	Jurczyszyn A., Skotnicki A., Postępy w badaniach nad molekularną patogenezą amyloidozy oraz implikacje kliniczne, 2004, <i>Adv Clin Exp Med.</i> , 13 (4): 669–676
Jurczyszyn 2014	Jurczyszyn A, Engel A., Rajzer M., Czepiel J., Mazur G., Najnowsze postępy w rozpoznawaniu i leczeniu amyloidozy serca, <i>Przegląd Lekarski</i> , 2014, 71, 6, 340-345
Kościelska 2013	Kościelska M., Shebani Z., Matuszkiewicz-Rowińska J., Amyloidoza nerek, 2013, <i>Przegląd Lekarski</i> , 70 (4)
LGK UCK	cennik Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK: http://uck.pl/jednostki-szpitala/laboratoria/laboratorium-genetyki-klinicznej.html
OMZ 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (Dz.Urz.Min.Zdr.2018.13).
Poltransplant	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny. Nr 1(25), maj 2017 r.
Stępień 2014	Stępień A., <i>Neurologia pod redakcją Adama Stępnia</i> , Tom II, Medical Tribune Polska, Warszawa 2014
Szczekliki 2017	Szczekliki 2017 - Gajewski P., Szczekliki A., <i>Interna Szczekliki 2017</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
URPL	URPLiPB. Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia w sprawie zbierania dodatkowych danych o produkcie leczniczym Vyndaqel (tafamidis). 24 listopada 2017 r.
Yamashita 2012	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. <i>Neurology</i> , 2012, 78 (9):637-43.
Żelichowski 2010	Żelichowski G., Diagnostyka amyloidozy układu sercowo-naczyniowego, 2010, <i>Choroby serca i Naczyń</i> 7(1):40-48.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Tafamidis (Vyndaqel, 20 mg) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii”, [redacted], Kraków, marzec 2018;

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Załącznik 6. „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”