



Rekomendacja nr 108/2018

z dnia 9 listopada 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) we wskazaniu: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis) we wskazaniu: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

Analiza kliniczna została oparta na 1 badaniu randomizowanym (Fx-005) oraz 4 badaniach jednoramiennych, z których 2 stanowią przedłużoną fazę badania randomizowanego. Ponadto do oceny skuteczności praktycznej uwzględniono badania retrospektywne, w których uwzględniono dość liczne grupy pacjentów, biorąc pod uwagę rzadki charakter choroby. Wyniki badań uwzględnionych w ramach analizy w większości przypadków wskazują na skuteczność terapii tafamidisem, w zakresie jakości życia, odpowiedzi na leczenie czy stabilizacji transtyretyny, która pozwala na zahamowanie procesu tworzenia amyloidów. Jednakże przy ostatecznej ocenie należy mieć na uwadze ograniczenia związane z włączonymi badaniami. Ograniczeniami są między innymi wyniki uwzględniające jedynie subpopulacje pacjentów włączonych do badań czy populacje z uwzględnioną mutacją wyłącznie konkretnych genów.

Publikacje uwzględnione w ramach analizy skuteczności praktycznej potwierdzają wnioski płynące z analizy skuteczności klinicznej w odniesieniu do skuteczności 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).

W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w badaniu randomizowanym w odniesieniu do zgonów czy ciężkich zdarzeń niepożądanych. Różnice



zarówno na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, jak i na korzyść stosowania leczenia wyłącznie objawowego odnotowano w ramach zdarzeń niepożądanych mających potencjalny związek z leczeniem.

Z uwzględnionych, zarówno badania randomizowanego, jak i pozostałych badań eksperymentalnych można wywnioskować, że lek ma korzystny profil bezpieczeństwa. Uwzględniając wyższą skuteczność w stosunku do leczenia objawowego, należy uznać, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania jest korzystny.

Najnowsze wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania tafamidisu we wnioskowanym wskazaniu.

W wyniku analizy ekonomicznej odnotowano, że wnioskowana technologia lekowa jest [redacted] w stosunku do prognozy opłacalności mimo aktualnie uwzględnionego instrumentu dzielenia ryzyka, zatem wymaga on znacznego pogłębienia.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że przy uwzględnieniu aktualnie zaproponowanej ceny leku wystąpi znaczący wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego mimo niewielkiej populacji pacjentów. Warto zatem rozważyć uwzględnienie dodatkowo instrumentu podziału ryzyka w postaci capping, który biorąc pod uwagę możliwe niedoszacowania populacji docelowej, zabezpieczyby budżet płatnika publicznego.

Mając na uwadze powyższe oraz niezaspokojone potrzeby medyczne osób z chorobą TTR-FAP, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże warunkiem, modyfikacji propozycji dotyczącej instrumentu podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidis), kapsułki miękkie 20 mg, 30 szt. pojemników jednodawkowych, EAN: 5909990919833, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD-10 E85.1)”, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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).

TTR-FAP należy do dziedzicznych (autosomalnie dominująco) 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.

Choroba polega na pozakomórkowym gromadzeniu się złogów białek (zwanymi amyloidem) w tkankach i narządach, co zaburza ich prawidłowe funkcjonowanie, mogą 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 postaci współistnieją u jednego pacjenta, a dodatkowo do obrazu dołączają się objawy uszkodzenia innych narządów.

Wrodzone neuropatie to najczęstsze choroby układu nerwowego spowodowane mutacjami pojedynczych genów. Stanowią 50-70% wszystkich polineuropatii u dzieci.

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.

Wyróżniane są 4 stadia choroby:

- 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).

Większość postaci amyloidozy rodzinnej jest spowodowana przez mutacje genów kodujących różne białka, najczęściej transtyretyny (amyloidoza ATTR). Transtyretyna 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 zsintetyzowana transtyretyna krąży w krwiobiegu w postaci struktury składającej się z czterech podjednostek połałowanego 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.

Dokładne dane na temat rozpowszechnienia TTR- FAP nie są znane, szacuje się że dotyka ona jednej na 100 tys.-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.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) we wnioskowanym wskazaniu brak jest refundowanych interwencji innych niż leczenie objawowe. Technologie medyczne stosowane jako terapie objawowe to m. in. leczenie przeciwbólowe, leczenie zaburzeń odżywiania, funkcjonowania dróg moczowych, niedociśnienia ortostatycznego czy podawanie diuretyków pacjentom z niewydolnością serca.

Eksperti wskazują na możliwość stosowania diflunisalu, natomiast dostęp do tego leku może zostać zapewniony jedynie z wykorzystaniem procedury importu docelowego, ponieważ nie jest on aktualnie dostępny w Polsce. Ponadto lek ten nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, zatem jego zastosowanie byłoby terapią off-label. Wskazują również na interwencję w postaci przeszczepienia wątroby, natomiast jest to kolejna linia leczenia ewentualnie stosowana po niepowodzeniu terapii farmakologicznej.

Jako komparator dla wnioskowanej technologii należy uznać powyżej wspomniane leczenie objawowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Vyndaqel w postaci kapsułek miękkich zawiera substancję czynną tafamidis (TAF) w dawce 20 mg (20 mg zmikronizowanego megluminianu tafamidisu, w ilości równoważnej 12,2 mg tafamidisu). Lek jest podawany doustnie.

Megluminian tafamidisu jest specyficznym stabilizatorem transtyretyny.

Wskazanie rejestracyjne leku obejmuje leczenie amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Wnioskowane wskazanie jest zatem zbieżne z rejestracyjnym.

Lek ma status leku sierocego oraz podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej włączono:

- 1 randomizowane badanie z grupą kontrolną (RCT, ang. Randomized Controlled Trial):
 - Fx-005 (publikacja Coelho 2012, ██████████, EMA 2011) – wielośrodkowe; badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tafamidisu (grupa A) w stosunku do placebo (grupa B); u obu grup stosowano leczenie objawowe; pacjenci stanowili chorych na TTR-FAP ze stwierdzoną mutacją Val30Met, głównie w 1. stadium choroby; liczba pacjentów: 64 w grupie A oraz 61 w grupie B; okres obserwacji: 18 miesięcy; ocena jakości za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, wykazała, że w domenie odnoszącej się to do utajenia reguły alokacji (błąd selekcji) ryzyko popełnienia błędu jest nieznane, natomiast w pozostałych domenach, ryzyko zostało ocenione jako niskie. W skali Jadad badanie zostało ocenione na 5 punktów z 5 możliwych.
- 4 badania jednoramienne:
 - Fx-006 (publikacja Coelho 2013) – faza przedłużona badania Fx-005; badanie wielośrodkowe, prospektywne, otwarte; wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali tafamidis; liczba pacjentów: 86; okres leczenia: 12 miesięcy; ocena wg NICE: 8/8;
 - Fx1A-201 (publikacja Merlin 2013) – wielośrodkowe, prospektywne badanie otwarte; pacjentami były osoby z mutacją w genie kodującym TTR inną niż Val30Met lub Val122Ile; W 1. części badania chorzy otrzymywali leczenie TAF 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; liczba pacjentów: 21; ocena wg NICE: 7/8;

- Fx1A-303 badanie wieloośrodkowe, prospektywne:
 - Publikacja Barroso 2017: przedłużenie fazy extension badania Fx-006 do RCT Fx-005 i Fx1A-201; liczba pacjentów: 93; okres leczenia: do 6 lat (badanie wciąż trwa); ocena wg NICE: 8/8;
 - Publikacja Waddington Cruz 2016: przedłużenie fazy extension badania Fx-006 do RCT Fx-005; liczba pacjentów: 71; okres leczenia: 5,5 lat; ocena wg NICE:8/8;
- Yukio Ando 2016 – wieloośrodkowe, prospektywne badanie otwarte; liczba pacjentów: 10; okres leczenia: do 78 tygodni; okres obserwacji: 26 tygodniu po zakończeniu leczenia; ocena wg NICE: 7/8;
- retrospektywne badania odnoszące się do skuteczności praktycznej:
 - Długoterminowy rejestr THAOS (ang. Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey), (publikacje Mundayat 2018, Stewart 2015a, Stewart 2015b) – badanie międzynarodowe, kohortowe; cel badania: 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); liczba pacjentów: 529 z czego 274 przyjmowało TAF oraz 255 pacjentów miało naturalny przebieg choroby; okres obserwacji: 24 miesiące;
 - Adams 2015 – cel badania: ocena miejsca tafamidisu w leczeniu TTR-FAP; liczba pacjentów: 78 z I stadium TTR-FAP, w tym TAF przyjmowało 56 pacjentów a 16 przeszło przeszczep wątroby; okres obserwacji od 6 miesięcy do 4,5 lat;
 - Coelho-Ines 2016 – cel badania: długotrwałe oszacowanie przeżycia w TTR-FAP; liczba pacjentów: 2980 z TTR-FAP w tym 387 z I stadium TTR-FAP przyjmujących TAF;
 - Coelho 2015 – cel badania: Przedstawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa TAF po 12 i 24 miesiącach leczenia; liczba pacjentów: 163 stosujących TAF; okres obserwacji 12 i 24 miesiące;
 - Coelho 2016a – cel badania: przedstawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa po 36 miesiącach leczenia TAF; liczba pacjentów: 129 stosujących TAF; okres obserwacji: 36 miesięcy;
 - Avezedo Coutinho 2015 – cel badania: ocena wpływu TAF na progresję kardiomiopatii naciekowej i sercowo-naczyniowej neuropatii autonomicznej; liczba pacjentów: 284 pacjentów w tym 44 otrzymywało TAF; okres obserwacji 24 i 76 miesięcy;
 - Miranda 2017, Conceição 2018 – cel badania: Porównanie progresji neuropatii na podstawie oceny neurofizjologicznej w ciągu 3 lat u pacjentów leczonych TAF lub po zabiegu przeszczepienia wątroby z pacjentami nieleczonymi; liczba pacjentów: 81 w tym 29 otrzymywało TAF; Okres obserwacji: ponad 3 lata (ocena kliniczna po 12, 24 i 36 miesiącach).

W analizie klinicznej zastosowano następujące wskaźniki oraz skale:

- 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);

- 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. 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.

W badaniach uwzględniono różne populacje pacjentów:

- mITT (ang. modified intent-to-treat) – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku i dokonano u nich przynajmniej jednej oceny pierwszorzędowych punktów końcowych lub w tym pacjenci, którzy przegrali stosowanie leku ze względu na przeszczepienie wątroby.
- EE (ang. efficacy evaluable) – 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.
- LT (ang. liver transplantation) – pacjenci poddani przeszczepieniu wątroby.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- RR (ang. relative risk, risk ratio) – ryzyko względne;
- OR (ang. Odds ratio) – iloraz szans;
- HR (ang. hazard ratio) – iloraz hazardów;
- RD (ang. risk difference) – różnica ryzyka;
- MD (ang. mean difference) – różnica średnich;
- NNT (ang. number needed to treat) – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;

Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe dotyczące jakości życia

Badanie randomizowane

W badaniu Fx-005 dla porównania TAF vs PLC (określane jako leczenie objawowe) w ramach oceny jakości życia w skali TQOL:

- Odnotowano różnice istotne statystycznie w subpopulacji EE w okresie obserwacji 18 miesięcy na korzyść grupy TAF vs grupa PLC: MD=-8,80 (95% CI: -17,25; -0,35);

- Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w subpopulacji mITT w okresie obserwacji 18 miesięcy dla porównania grupy TAF vs PLC.

Wyniki w badaniu Fx-005 wskazują spadek punktacji w skali TQOL w populacji mITT w obu grupach w okresie obserwacji 18 miesięcy.

Badania jednoramienne

Publikacje Coelho 2013 oraz Merlin 2013 wskazują na stabilizację lub polepszenie wyników względem wartości wyjściowych w ramach skali TQOL wraz z długością okresu obserwacji.

W badaniu Ando Yukio 2016 odnotowano pogorszenie wyniku (ustabilizowane w czasie) w skali TQOL w stosunku do wartości wyjściowych.

W publikacji Barroso 2017, odnotowano średnią zmianę w punktacji wyższą o 25 punktów w stosunku do wyników powyżej średniej wartości wyjściowej w skali TQOL po 48 miesiącach (pacjenci z inną mutacją niż Val30met). Po 66 miesiącach odnotowano wynik 4 punktów powyżej średniej wartości wyjściowej u pacjentów z mutacją Val30met.

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

Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie

Badanie randomizowane

W badaniu Fx-005 dla porównania TAF vs PLC w ramach skali NIS-LL:

- odnotowano istotnie statystycznie:
 - Wyższe o 57% prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi (definiowanej jako nie wyższy wzrost wyniku w skali NIS-LL niż 2 punkty względem wartości początkowych) w grupie TAF w subpopulacji EE w 18 miesięcznym okresie obserwacji – RR: 1,57 (95% CI: 1,0009; 2,48); NNT=5 (95% CI: 3; 100);
 - Wyższe o 52% prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi (definiowanej jak wyżej) w grupie TAF w subpopulacji LT w 18 miesięcznym okresie obserwacji – RR=1,52 (95% CI: 1,01; 2,27); NNT=6 (95% CI: 3; 100);
 - Różnicę średnich zmiany punktacji na korzyść grupy przyjmującej TAF w 18 miesięcznym okresie obserwacji: MD= -3,02 (95% CI: -5,49;-0,55).
- nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla odpowiedzi na leczenie w populacji mITT (mimo wyższego odsetka odpowiedzi w grupie TAF).

Badania jednoramienne

W badaniu Fx1A-201 66,7% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmiana NIS-LL >4 pkt.) w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

W badaniu Ando Yukio 2016 częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmiana NIS-LL <2 pkt.) wynosiła w 18 miesiącu 40%.

W badaniu Fx-006 średnia zmiana (na niekorzyść badanej interwencji) wyniku w skali NIS-LL względem wartości wyjściowych w 24 i 30 miesięcznym była porównywalna i wyniosła odpowiednio 2,5 oraz 2,97 punktów.

W publikacji Waddington Cruz 2016 zaobserwowano minimalny poziom progresji choroby neurologicznej.

Punkty końcowe związane ze stabilizacją tetrameru TTR – punkt końcowy stanowiący główny wyznacznik skuteczności leczenia TTR-FAP

Badanie randomizowane

W badaniu Fx-005 (publikacje [redacted], EMA 2011) dla porównania TAF vs PLC w zakresie stabilizacji tetrameru TTR odnotowano ponad 44 krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia stabilizacji w grupie stosującej TAF – RR=44,23 (95% CI: 21,37; 108,83).

Niemal wszyscy pacjenci w badaniu z grupy TAF uzyskali stabilizację parametru (97,9%-100% pacjentów).

Badania jednoramienne

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.

Punkty końcowe związane z progresją choroby

Badania jednoramienne

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

W badaniu Fx1A-303 pogorszenie zdolności poruszania się w ciągu 6-letniego okresu obserwacji zaobserwowano u 2 chorych.

Skuteczność praktyczna

THAOS

Terapia tafamidem przez przynajmniej 24 msc. wpłynęła istotnie na zmniejszenie progresji choroby w ocenie neurologicznej (m.in. w ocenianej w skali NIS-LL). Uzyskano również wyniki na korzyść TAF w ocenie jakości życia (TQOL Score).

Według autorów publikacji wnioski pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (THAOS) w ramach analizowanej populacji pacjentów (tj. z I stadium TTR-FAP) potwierdzają skuteczność zastosowanej terapii w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących zarówno jakości życia, całkowitego przeżycia, czy wpływu na progresję choroby.

Adams 2015

U 14/56 (25%) pacjentów leczonych TAF nastąpiła stabilizacja choroby, która utrzymywała się przez >2 lata (max 4,5 roku). U 65% pacjentów pogorszenie nastąpiło w 1 roku leczenia.

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

Autorzy publikacji wnioskują, że leczenie TAF pacjentów z TTR-FAP w stadium I wymaga stałego i długoterminowego monitorowania pacjentów.

Coelho-Ines 2016

W badaniu odnotowano niższe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w grupie stosującej TAF w porównaniu do:

- grupy z naturalnym przebiegiem choroby o 95% – HR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,15);
- grupy po przeszczepie wątroby o 89% – HR=0,11(95% CI: 0,04; 0,29).

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.

Autorzy publikacji wskazują, że leczenie tafamidisem łączy się z większym przeżyciem. Krótszy czas między wystąpieniem choroby a leczeniem wiąże się ze zwiększonym przeżyciem.

Coelho 2015

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

Wśród 129 pacjentów przyjmujących TAF progresja choroby wystąpiła u 24%, którzy następnie zostali poddani przeszczepieniu wątroby lub włączeni do badania klinicznego.

Po 36 miesiącach 24% pacjentów leczonych TAF przerwało leczenie z powodu progresji choroby. W grupie pozostającej przy leczeniu, 50% pacjentów było całkowicie stabilnych. Pozostałe 50% wykazywało łagodny postęp choroby.

Bezpieczeństwo kliniczne

Zgony

W badaniu Fx-005 odnotowano łącznie 5 zgonów, które były wynikiem powikłań przeszczepienia wątroby: 2 w grupie TAF i 3 w PLC.

W badaniach Ando Yukio 2016 i Fx1A-303 (populacja z mutacją Val30Met w okresie obserwacji 5,1 lat) odnotowano po 2 zgony, w tym nagła śmierć i samobójstwo. Wśród populacji pacjentów z z mutacją inna niż Val30Met w badaniu Fx1A-303 odnotowano 4 zgony w okresie obserwacji 3,6 lat.

W badaniach Fx-006 i Fx1A-201 nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

Utrata pacjentów z badania

W badaniu Fx-005 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą przyjmującą TAF i grupą przyjmującą PLC w zakresie występowania rezygnacji z powodu AEs (zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)) oraz z powodu przeszczepienia wątroby.

W badaniach jednoramiennych liczba utraconych pacjentów w związku z rezygnacją (związaną z AEs lub przeszczepieniem wątroby) wynosiła od 0 do 3 pacjentów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu Fx-005 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie między grupą przyjmującą TAF i grupą przyjmującą w zakresie występowania:

- SAEs ogółem (TAF: 9,2% vs PLC:7,9%);
- poszczególnych SAEs (zakażenia dróg moczowych, zaburzenia przewodnictwa, zakażenia miejscowe, zapalenie płuc, zakażenie wirusowe, pokrzywka, anemia, amyloidozą serca, nudności, wymioty, zapalenie żyły w miejscu umieszczenia cewnika, obrzęk obwodowy, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie naczyń chłonnych, zakażenie wywołane przez szczepy Staphylococcus, oparzenia 3. Stopnia, omdlenia, odma opłucnowa nagły stan nadciśnieniowy);
- SAEs prawdopodobnie związanych z leczeniem ogółem (poszczególne zdarzenia z każdej kategorii nie występowały u więcej niż jednego pacjenta).

Z badania Fx-006 wynika, że u 5 chorych wystąpiło łącznie 9 SAEs. Nie zaobserwowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego zagrażającego życiu.

W badaniu Fx1A-303 częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących TAF wynosiła 35,7%.

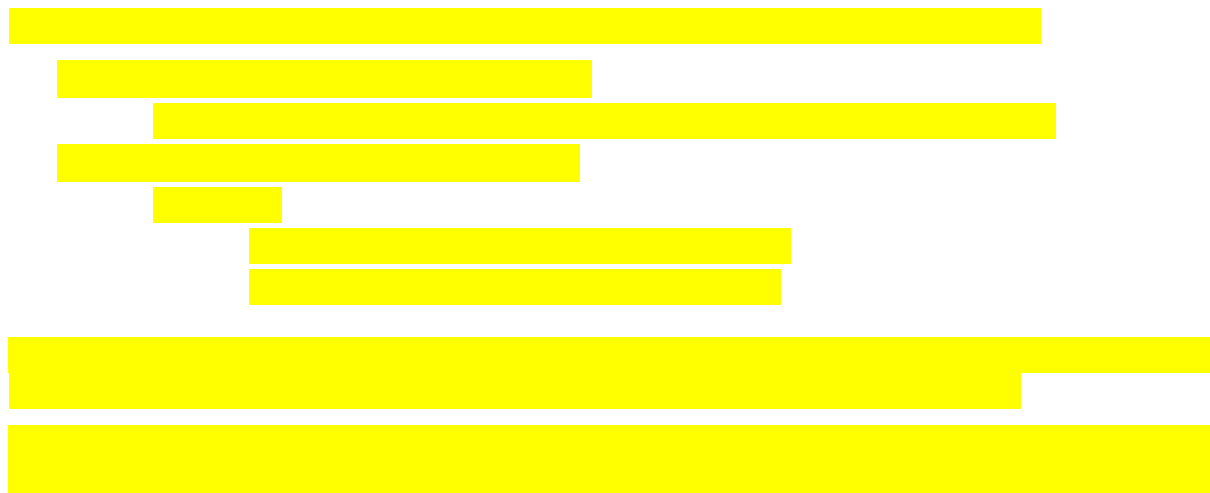
Z badania Fx1A-201 wynika, że u 8 chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 miesięcy okresu obserwacji, to m.in. przemijający napad niedokrwienny mózgu, zespół cieśni

nadgarstka, blok przedsionkowo-komorowy, zwężenie tętnicy wieńcowej, masy kałowe w podbrzuszu, niedrożność przepuszczająca jelita cienkiego. Zaznaczono, iż może istnieć związek ciężkich zdarzeń niepożądanych z leczeniem. 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.

Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu Fx-005 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami TAF i PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u niemalże wszystkich chorych w obu grupach.



W publikacji Coelho 2012 w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy odnotowano istotne statystycznie niższą szansę wystąpienia w grupie TAF:

- o 88% w zakresie zdarzeń niepożądanych:
 - zmęczenie – OR=0,12 (95% CI: 0,02;0,62);
 - anemia (niedokrwistość) – OR=0,12 (95% CI: 0,02; 0,73).

Jednocześnie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla: biegunki, zakażeń dróg moczowych, bólu kończyn, grypy, bólu głowy, zapalenia nosogardła, bólu nadbrzusza, nudności, wymiotów, zmniejszonego łzawienia, obrzęku obwodowego, zapań, parastezji, neuralgii, bólu gardła i krtani czy skurczu mięśni.

Badania jednoramienne

We wszystkich badaniach występowało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u większości pacjentów (ok. 80%).

W badaniu Fx-006 zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 84% pacjentów, a najczęściej występowały: wzrost aktywności GGT>3x GGN, zakażenia dróg moczowych, zapalenie nosogardzieli, biegunkę oraz opatrzenie termiczne.

W badaniu Fx1A-201 zdarzenia niepożądane odnotowano u 81% pacjentów, a najczęściej występowały: zaburzenie rytmu serca, biegunka i upadek.

W publikacji Barroso 2017 wskazano, że zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 94% pacjentów, a najczęściej występowały: upadek, biegunka i niedoczulica.

Publikacja Waddington Cruz 2016 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.

Bezpieczeństwo praktyczne

THAOS

W 2 letnim okresie obserwacji odnotowano 4 razy wyższe prawdopodobieństwo przeżycia chorych w grupie leczonej w porównaniu do grupy nieleczonej: HR (nieleczonej vs leczonej)=3,98 (95% CI: 1,55; 10,22);

Nie odnotowano zgonów w grupie otrzymującej TAF. 7 zgonów stwierdzono w grupie kontrolnej, gdzie u 2 chorych przeprowadzono przeszczepienie wątroby.

Avezedo Coutinho 2015

W trakcie 24 miesięcznego okresu leczenia TAF nie odnotowano przypadków zgonu. Terapii TAF zaprzestano u 5 pacjentów (11,4%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub progresji choroby, u jednego pacjenta przeprowadzono transplantację wątroby.

Po zakończeniu 24 miesięcy terapii wszystkie parametry echokardiograficzne pozostały niezmiennione. Wyniki badania holtera, uwzględniające zaburzenia rytmu serca, również były prawidłowe. Uzyskane wyniki potwierdziły, że TAF stabilizuje progresję choroby w ocenie kardiologicznej.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vyndaqel, wskazują na zdarzenia niepożądane zgłaszane:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenie układu moczowego, zakażenie pochwy, biegunka oraz ból w nadbrzuszu.

Na stronach FDA (Food and Drug Administration) oraz EMA (European Medicines Agency) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania tafamidisu.

Na stronie URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) odnaleziono komunikat dotyczący zbierania dodatkowych danych o produkcie leczniczym Vyndaqel przez fachowych pracowników służby zdrowia. Komunikat odnosi się do potrzeby długoterminowego zbierania danych i zachęca do włączania pacjentów do dobrowolnego Programu Oceny Skutków Amyloidozy Transtyretynowej THAOS (ang. Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey). Ponadto dotyczy on zgłaszania przypadków ciąży u pacjentek stosujących produkt leczniczy Vyndaqel do Programu Wzmoczonego Nadzoru nad Przebiegiem Ciąży i Rozwojem Noworodka TESPO (ang. Tafamidis Enhanced Surveillance Pregnancy Outcomes).

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.



Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak długoterminowych badań randomizowanych porównujących wnioskowaną technologię lekową z komparatorem.

Dodatkowo, jako ważne ograniczenie analizy klinicznej należy wymienić fakt, że w jedynym randomizowanym badaniu porównującym wnioskowaną technologię lekową z komparatorem, uwzględniono pacjentów jedynie z mutacją Val30Met, zatem w badaniu nie było pacjentów z innymi mutacjami genu TTR (jest ich ponad 120), do których także odnosi się program lekowy.

Ponadto warto zwrócić uwagę, że wyniki randomizowanego badania, zostały ograniczone do subpopulacji i jedynie w analizie bezpieczeństwa zastosowano regułę ITT. W pozostałych badaniach eksperymentalnych również nie przedstawiano wyników dla całej populacji, a jedynie dla tych, dla których były dostępne dane.

Na wiarygodność analizy wpływają ponadto następujące aspekty:

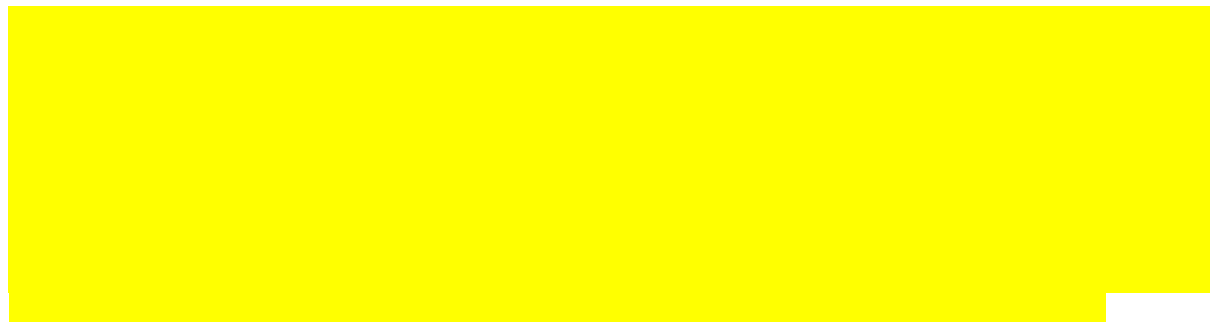
- Różnice w charakterystyce populacji docelowej w porównywanych ramionach badania Fx-005 w odniesieniu do długości trwania choroby w momencie włączenia do badania – ramię tafamidisu: średnia 47,0 miesięcy, mediana 28,0 miesięcy; ramię placebo: średnia 34,7 miesiąca, mediana 21,0 miesięcy. Zatem czas 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. Takie rozbieżności w charakterystyce pacjentów w poszczególnych ramionach podważają skuteczność randomizacji i istotnie ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników oraz możliwość wnioskowania na ich podstawie.
- 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.

Ponadto na niepewność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Większość badań uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej, to badania jednoramienne, zatem są dowodami naukowymi niższej wiarygodności zgodnie z hierarchią doniesień naukowych.
- Wnioskowana technologia lekowa jest wskazana u dorosłych pacjentów z TTR-FAP w I stadium choroby, natomiast w badaniu RCT nie określono, w którym stadium znajdują się pacjenci.
- Ze względu na brak wszystkich danych w badaniu Fx-005 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, ale może nie odpowiadać rzeczywistym efektom zdrowotnym uzyskiwanym w wyniku terapii.

- Wyniki w ramach analizy odpowiedzi na leczenie w badaniu Fx-005 są wynikami na granicy istotności statystycznej – przedziały ufności dla ryzyka względnego były bliskie jedności (odpowiednio $RR=1,57$ (95% CI: 1,0009; 2,48) dla subpopulacji EE i $RR=1,52$ (95% CI: 1,01; 2,27) dla subpopulacji LT), która stanowi wartość oznaczającą brak różnic pomiędzy grupami.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów z perspektywy płatnika oraz wspólnej. Przyjęto dożywni horyzont czasowy (50 lat). Przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednie 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.

Stosowanie tafamidisu w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem wyższych wyników zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztu (ICUR):

- Bez RSS:
 - [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ;
 - [redacted] PLN/QALY z perspektywy wspólnej;

- Z RSS:
 - [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ;
 - [redacted] PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Biorąc pod uwagę aktualną wysokość progu opłacalności wnioskowana technologia [redacted].

Na dzień złożenia wniosku wysokość progu opłacalności wynosiła 139 953 PLN.

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

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w [redacted].

Ograniczenia

Kluczowymi ograniczeniami analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności, użyteczności poszczególnych stanów w modelu oraz odsetków pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby. Ponadto ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących długości stosowania tafamidisu w polskich realiach. Długość stosowania leku ma kluczowe znaczenie dla szacowanych kosztów w ramieniu interwencji, a co za tym idzie kosztów inkrementalnych i współczynnika ICUR.

Na wiarygodność analizy wpływają również:

- założenie, że prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia wątroby wynosi 50% (na podstawie opinii ekspertów) na cykl (6 miesięcy), bez względu na skuteczność terapii lekiem. Założenie to stoi w sprzeczności z wytycznymi klinicznym, zgodnie z którymi przeszczepienie wątroby należy wykonywać dopiero w przypadku braku skuteczności terapii farmakologicznej.
- uwzględnienie danych klinicznych na podstawie badania RCT Fx-005, zatem należy mieć na uwadze ograniczenia odnoszące się do niego oraz fakt, że realia badania mogą odbiegać od sytuacji w Polsce. Warto wskazać między innymi na populację w badaniu jedynie z mutacją genu Val30Met czy różnice dotyczące odsetka osób przechodzących przeszczep wątroby;
- przyjęcie wartości kilku kluczowych dla wyników parametrów 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.
- W analizie podstawowej, uwzględniono koszt średni leczenia objawowego, co może powodować przeszacowanie lub niedoszacowanie kosztów tego leczenia;

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 50% pacjentów nie kwalifikuje się do tego zabiegu, przyjęte w modelu prawdopodobieństwo powinno wynosić około 15%, 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 wariancie 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 [] współczynnik ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na [] PLN/QALY z RSS i [] PLN/QALY bez RSS. Przy takim założeniu następuje wzrost inkrementalnego efektu zdrowotnego z 2,87 QALY do 3,58 QALY.

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji z uwagi na brak refundowanego komparatora.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy pacjenta.

W analizie przyjęto 2 letni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których terapia produktem leczniczym Vyndaqel będzie stosowana to:

- [] pacjentów w 1 roku;
- [] pacjentów w 2 roku.

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).

Zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawca oszacował, że finansowanie leku Vyndaqel spowoduje wzrost wydatków:

- z perspektywy płatnika publicznego o:
 - [] zł (z RSS) oraz [] zł (bez RSS) w pierwszym roku;
 - [] zł (z RSS) oraz [] zł (bez RSS) w drugim roku.

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet.

W wariantcie minimalnym przyjęto, że populację docelową stanowią wyłącznie pacjenci nowozdiagnozowani ([] z TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii rocznie) oraz że pacjenci będą w programie tylko w ciągu pierwszego roku od diagnozy.

W wariantcie maksymalnym wnioskodawca przyjął, że populacja docelowa będzie równa aktualnej liczbie nosicieli mutacji, tj. [] osób, liczbę nowodiagnozowanych pacjentów co roku [] oraz odsetek pacjentów w stadium I równy [] (analogicznie jak w wariantcie podstawowym).

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą []. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [].

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 [] w drugim roku refundacji względem wariantu podstawowego), czas do zabiegu [] w drugim roku refundacji) oraz odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP [].

Ograniczenia

Największym ograniczeniem analizy jest niepewna ilość pacjentów, która została oszacowana jedynie na podstawie opinii ekspertów. Prawidłowe rozpoznanie TTR-FAP jest trudne i wymaga zastosowania specjalistycznych metod, zatem nie można wykluczyć, że populacja jest większa niż wskazują na to eksperci. Ponadto należy mieć na uwadze znaczny wpływ na wyniki zarówno odsetka pacjentów, u których zostanie wykonany przeszczep wątroby, jak i czas, po którym zostanie on wykonany.

Na wiarygodność oszacowań mają wpływ założenia dotyczące:

- rozbieżności w założeniach odnośnie leczenia objawowego w analizie klinicznej oraz analizie wpływu na budżet. Sposób leczenia objawowego w referencyjnym badaniu klinicznym obejmuje wszystkie substancje przyjmowane przez pacjentów w tym badaniu (brak informacji, które były związane z TTR-FAP) natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględniono leczenie objawowe zgodne z wytycznymi.

Na niepewność oszacowań mają wpływ założenia dotyczące:

- Ze względu na brak danych o poszczególnych objawach występujących w populacji docelowej, w ramach szacowania kosztów leczenia objawowego uwzględniono jego średni koszt.

Warto również mieć na uwadze, że ograniczenia wymienione w analizach klinicznej oraz ekonomicznej stanowią ograniczenia dla analizy wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W związku z kosztami jednostkowymi, ograniczeniami związanymi z oszacowaniami populacji, a także czasem stosowania wnioskowanej technologii lekowej, zasadne byłoby rozważenie wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka opartego na mechanizmie cappingu, który zabezpieczyłby budżet płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni nie mieli istotnych uwag do proponowanego programu lekowego. Jednak dwóch ekspertów wskazało na potencjalne problemy z dostępnością badania genetycznego w związku z wymaganym w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego potwierdzeniem mutacji w genie TTR. Eksperti wskazali również, że skale wskazane w kryteriach kwalifikacji nie są znane polskim neurologom, ale ich użycie jest możliwe i stosunkowo łatwe, nie wymagając przy tym wyposażenia oddziałów szpitalnych.

Odnosząc się do kryteriów wyłączenia z programu jeden z ekspertów wskazał na grupę problematycznych pacjentów, dla których tafamidis może być jedyną formą leczenia (brak możliwości przeszczepienia wątroby z uwagi na przeciwwskazania, brak alternatywnego leczenia). Ekspert wskazuje, że u takich pacjentów terapia mogłaby być kontynuowana w celu spowolnienia postępu choroby, lecz efekt ten może być trudny do udowodnienia z uwagi na indywidualny przebieg choroby. Dlatego też w takich przypadkach decyzja o kontynuacji leczenia mogłaby być podejmowana konsyliarnie przez ekspertów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla preparatów Xolair (omalizumab), Synagis (palivizumab) i Naulasta (pegfilgrastim) - ochrona patentowa tych produktów wygaśa 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.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące terapii TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii:

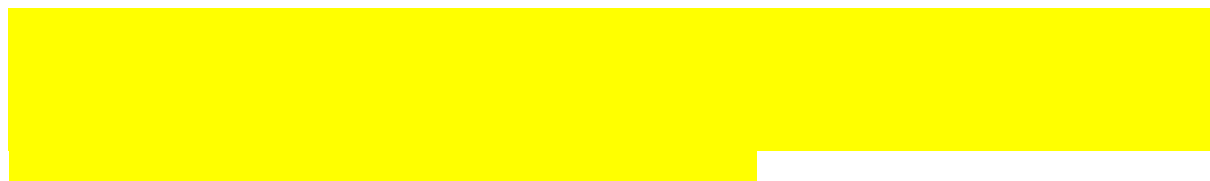
- ATTReuNET (First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy) 2016 – wytyczne europejskie;
- OJRD (Orphanet Journal of Rare Diseases) 2013 – wytyczne międzynarodowe;
- NORD (National Organization Rare Disorders) 2010 – USA;

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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, w odniesieniu do leku Vyndaqel stosowanego u dorosłych pacjentów z TTR-FAP w I stadium objawowej polineuropatii, odnaleziono 4 rekomendacje:

- HAS 2012 (Haute Autorité de Santé) – Francja;
- AWMSG 2012 (National Institute for Health and Care Excellence) – Walia;
- SMC 2013 (Scottish Medicines Consortium) – Szkocja;
- NCPE 2018 (National Centre for Pharmacoeconomics) – Irlandia.

HAS wydał pozytywną rekomendację, natomiast pozostałe rekomendacje (AWMSG 2012, SMC 2013, NCPE 2018) były negatywne i wynikały z braku przedłożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.744.2018.14.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej

ceny zbytu leku 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 110/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Vyndaqel (tafamidis) w ramach programu lekowego: „Leczenie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) (ICD 10 E85.1)”
2. Raport nr Nr: OT.4331.33.2018 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)”