

Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej

Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2021

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 16B, 02-092 Warszawa.

Spis treści

1. Odpowiedzi Pfizer Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4231.49.2021.MKS.3 z dnia 15 października 2021 r.	4
1.1 Analiza problemu decyzyjnego	4
1.2 Analiza kliniczna	6
1.3 Analiza ekonomiczna	9
1.4 Analiza wpływu na budżet	10
1.5 Pozostałe uwagi do analiz.....	12
Spis tabel	16
Bibliografia	17

Warszawa, 21.10.2021 r.

Pfizer Polska sp. z o.o.
02-092, Warszawa,
ul. Żwirki i Wigury 16B
Reprezentowany przez:

Szanowny Pan Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przekok 2, 00-032 Warszawa

Dotyczy: uzupełnienia analiz farmakoekonomicznych dla produktu leczniczego Vyndaqel (tafamidisum), 61 mg, 30 kaps. miękkich, GTIN 05415062359426, w ramach nowego programu lekowego tj. „Leczenie tafamidisem kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych (ICD-10 E85)”.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo znak OT.4231.49.2021.MKS.3 z dnia 15 października 2021 r. informujące o niezgodnościach analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (Dz. U. 2021 r., poz. 74), przekazuję w imieniu Wnioskodawcy odpowiedzi na uwagi zawarte w rzeczonym piśmie. Ponadto załączam zaktualizowane analizy, w których przedstawiono uzupełnienie stosownych informacji.

Z wyrazami szacunku,

Załączniki:

1. Analiza problemu decyzyjnego: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
2. Analiza kliniczna: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
3. Analiza ekonomiczna: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
4. Analiza wpływu na budżet: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej
5. Analiza racjonalizacyjna: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej

1. Odpowiedzi Pfizer Polska Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.4231.49.2021.MKS.3 z dnia 15 października 2021 r.


1.1 Analiza problemu decyzyjnego

Uwaga AOTMiT:

1. Zgodnie z treścią § 2. Rozporządzenia informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.

W rozdziale 3.2.1.1.1 *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii* APD wnioskodawcy pominięto istotne warunki określone w dokumencie z ChPL ujęte w części E aneksu I.

W rozdziale 3.2.1.2 *Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach* APD wnioskodawcy, tabela 7. zawiera informacje sprzeczne z informacjami zawartymi we wniosku.

Tabela 9. w rozdziale 3.2.1.2.1 *Warunki refundacji dla tafamidisu* oraz aneks 3. 






W tabeli 13. przedstawionej w rozdziale 3.2.1.2.4 *Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tafamidisu* w innych krajach APD wnioskodawcy przedstawiono informacje niezgodne z treścią dokumentów źródłowych. Brzmienie uzasadnienia francuskiej agencji HAS dotyczy zarówno pacjentów z amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią dziedziczną, jak i typu dzikiego. W materiale wnioskodawcy widnieje treść: *Komisja uważa, że preparat Vyndaqel zapewnia poprawę w zakresie świadczonych usług medycznych (ASMR II) w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią.* Zastrzeżenia wzbudza też poziom językowy tłumaczenia pozostałych dokumentów przedstawionych w niniejszym rozdziale.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Wnioskodawca zgadza się ze wszystkimi uwagami Agencji. Uzupelnienie oraz korektę wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie analizy problemu decyzyjnego (APD)

(por. *Analiza problemu decyzyjnego: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej*).

Uwaga AOTMiT:

Niezgodność dotyczy również aneksu 2 *Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej APD wnioskodawcy*, w którym zdecydowaną część stanowią wytyczne leczenia niewydolności serca, odrębnej jednostki chorobowej, niezgodnej w populacją docelową wskazaną we wniosku.


Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Jak wskazano w raporcie dotyczącym analizy problemu decyzyjnego (APD Vyndaqel, str. 20): *„Postępowanie medyczne w kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej pozostaje znaczącą niezaspokojoną potrzebą, a podstawową terapią ATTR-CM pozostaje leczenie objawowe niewydolności serca, które nie leczy choroby podstawowej i w pewnych przypadkach może być sprzeczne z zaleceniami dotyczącymi ATTR-CM (niektóre leki stosowane w niewydolności serca są względnie przeciwwskazane u pacjentów z ATTR-CM) [Witteles 2019].”*

W związku z powyższym uznano za zasadne zaprezentowanie faktycznie stosowanych metod leczenia pacjentów z ATTR-CM, tj. terapii objawowej niewydolności serca mającej na celu zwalczanie indywidualnych objawów u pacjenta. Vyndaqel jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w badanym wskazaniu. Wskazuje to na niezaspokojoną potrzebę medyczną dotyczącą ATTR-CM, dla której brakuje specyficznej i nakierowanej na jednostkę chorobową terapii, co dodatkowo przemawia za wprowadzeniem refundacji preparatu Vyndaqel.

Poniżej (por. Tab. 1) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 1. Uzupełnienie treści dokumentu APD.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
W rozdziale 3.2.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii APD wnioskodawcy pominięto istotne warunki określone w dokumencie z ChPL ujęte w części E aneksu I.	APD, rozdz. 3.2.1.1.1., tab. 7.
W rozdziale 3.2.1.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach APD wnioskodawcy, tabela 7. zawiera informacje sprzeczne z informacjami zawartymi we wniosku.	APD, rozdz. 3.2.1.2., tab. 8.
Tabela 9. w rozdziale 3.2.1.2.1 Warunki refundacji dla tafamidisu oraz aneks 3 	APD, rozdz. 3.2.1.2.1, tab. 10. oraz rozdz. 7. Aneks 3, tab. 18.
W tabeli 13. przedstawionej w rozdziale 3.2.1.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tafamidisu w innych krajach APD wnioskodawcy przedstawiono informacje niezgodne z treścią dokumentów źródłowych. Brzmienie uzasadnienia francuskiej agencji HAS dotyczy zarówno pacjentów z amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią dziedziczną, jak i typu dzikiego. W materiale wnioskodawcy widnieje treść: Komisja uważa, że preparat Vyndaqel zapewnia poprawę w zakresie świadczonych usług medycznych (ASMR II) w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z kardiomiopatią. Zastrzeżenia wzbudza też poziom językowy tłumaczenia pozostałych dokumentów przedstawionych w niniejszym rozdziale.	APD, rozdz. 3.2.1.2.4, tab. 14.
Niezgodność dotyczy również aneksu 2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej APD wnioskodawcy, w którym zdecydowaną część stanowią wytyczne leczenia niewydolności serca, odrębnej jednostki chorobowej, niezgodnej w populacją docelową wskazaną we wniosku.	APD, rozdz. 2.9. str. 20.

APD – analiza problemu decyzyjnego;

1.2 Analiza kliniczna

Uwagi AOTMiT:

- Analiza kliniczna musi zawierać opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1. pkt 1. Rozporządzenia).

Załączona analiza nie zawiera przeglądu wskaźników odnoszących się do polskiej populacji. W ramach APD wnioskodawca wskazuje, że posiada dane dotyczące rzeczywistej liczby zdiagnozowanych pacjentów z dwóch ośrodków zajmujących się obecnie diagnozą i leczeniem ATTR-CM. Dane nie zostały przedstawione w dokumentach dołączonych do wniosku, nie zidentyfikowano również żadnego odniesienia lub przypisu pozwalającego na identyfikację tego źródła informacji.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

W literaturze brakuje danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji. Dlatego w ramach APD zaprezentowano dane dotyczące rzeczywistej liczby zdiagnozowanych pacjentów z dwóch polskich ośrodków zajmujących się obecnie diagnozą i leczeniem ATTR-CM. Ekspertci udostępniili dane z jednostek, których zakres działań jest od wielu lat nakierowany na leczenie wskazanej jednostki chorobowej. Biorąc pod uwagę zakres działań wskazanych ośrodków, a także status choroby ATTR-CM jako rzadkiej należy zauważyć, iż istnieje wysokie prawdopodobieństwo, iż korzystając z tego typu danych w analizie ujęto znaczącą większość lub nawet wszystkich pacjentów, których dotychczas zdiagnozowano w Polsce. Zatem w opinii wnioskodawcy informacje uzyskane z rzetelnych i wyspecjalizowanych w dziedzinie leczenia ATTR ośrodków oferują rzeczywiste dane kliniczne na temat epidemiologii ATTR-CM w Polsce, które stanowią znacznie lepsze i precyzyjne źródło wiedzy niż dane epidemiologiczne z literatury. Dodatkowo treść dokumentu APD została uzupełniona o dane dotyczące ekspertów oraz ośrodków stanowiących podstawę oszacowań epidemiologicznych w zaprezentowanym raporcie HTA.

Uwagi AOTMiT:

3. Analiza kliniczna musi zawierać wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust. 1. pkt 5. Rozporządzenia).

Wnioskodawca określił kryterium populacyjne jako dorosłych pacjentów cierpiących na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej. Włączone przez wnioskodawcę przeglądy były niezgodne co do charakterystyki populacji, ponieważ publikacje Gertz 2020 oraz Gutiérrez 2019 obejmowały przegląd badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z amyloidozą transtyretynową - populacja szersza niż wnioskowana oraz określona w kryteriach selekcji.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

We wskazanych przez AOTMiT publikacjach Gertz 2020 oraz Gutiérrez 2019 pomimo, iż dotyczą szerszej populacji pacjentów z amyloidozą transtyretynową zaprezentowano także wyniki dotyczące predefiniowanej w kryteriach włączenia populacji dorosłych pacjentów cierpiących na kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (*Gertz 2020: str. 85; Gutiérrez 2019: Table 1, str. 5*). Badanie ATTR-ACT, którego wyniki uwzględniono we wspomnianych przeglądach systematycznych stanowi podstawę przeprowadzonej analizy klinicznej, dlatego za zasadne uznano zaprezentowanie publikacji raportujących wyniki z tego badania.

Uwagi AOTMiT:

4. Analiza kliniczna musi zawierać charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4. ust. 3. pkt 5. lit. b Rozporządzenia).

W tabeli 36. przedstawionej w aneksie 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji AKL wnioskodawcy nie przedstawiono pełnych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów zawartych w protokole badania B3461028 w wersji finalnej.

5. W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane we włączonym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniu pierwotnym (§ 4. ust. 3. pkt 5. lit. e Rozporządzenia).

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji. Uzupelnienie oraz korektę wymaganych treści zaprezentowano w dokumentach analizy problemu decyzyjnego (APD) oraz analizy klinicznej (AKL) (por. *Analiza problemu decyzyjnego oraz Analiza kliniczna: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej*).

Poniżej (por. Tab. 2) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 2. Uzupelnienie treści dokumentu AKL.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
Załączona analiza nie zawiera przeglądu wskaźników odnoszących się do polskiej populacji. W ramach APD wnioskodawca wskazuje, że posiada dane dotyczące rzeczywistej liczby zdiagnozowanych pacjentów z dwóch ośrodków zajmujących się obecnie diagnozą i leczeniem ATTR-CM. Dane nie zostały przedstawione w dokumentach dołączonych do wniosku, nie zidentyfikowano również żadnego odniesienia lub przypisu pozwalającego na identyfikację tego źródła informacji.	APD, rozdz. 3.1., tab. 5.
W tabeli 36. przedstawionej w aneksie 8. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji AKL wnioskodawcy nie przedstawiono pełnych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów zawartych w protokole badania B3461028 w wersji finalnej.	AKL, rozdz. 22.1, tab. 36.
W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane we włączonym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniu pierwotnym (§ 4. ust. 3. pkt 5. lit. e Rozporządzenia).	AKL, rozdz. 22.3, tab. 38.

AKL – analiza kliniczna; APD – analiza problemu decyzyjnego;

1.3 Analiza ekonomiczna

Uwaga AOTMiT:

6. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności testowanych parametrów (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca arbitralnie przyjął $\pm 20\%$ dla wszystkich testowanych parametrów.
7. Wnioskodawca nie przedstawił wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości, tj. oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). Wyniki przedstawiono jedynie dla analizy scenariuszy.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji. Odsetek $\pm 20\%$ dla wszystkich testowanych parametrów w jednokierunkowej analizie wrażliwości przyjęto za autorami modelu ekonomicznego. Należy zauważyć, iż w przypadku jednokierunkowej analizy wrażliwości typowe jest stosowanie jednakowej wartości dla zmienności uwzględnionych parametrów. Ponadto głównym celem tego typu analiz jest identyfikacja parametrów o największym wpływie na ICUR, dlatego wartość zaproponowaną przez autorów modelu (20%) uznano za odpowiednią, aby właściwie odzwierciedlić zmiany w zakresie poszczególnych parametrów.



Uzupełnienie oraz korektę wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie analizy ekonomicznej (AE) (por. *Analiza ekonomiczna: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej*).

Poniżej (por. Tab. 3) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

¹ w związku z pismem Ministra Zdrowia znak PLR.4500.860.2021.13.AJA z dnia 16 września 2021 r.

Tab. 3. Uzupełnienie treści dokumentu AE.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
Jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności testowanych parametrów (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca arbitralnie przyjął $\pm 20\%$ dla wszystkich testowanych parametrów.	AE, rozdz. 2.7., str. 32.
Wnioskodawca nie przedstawił wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości, tj. oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). Wyniki przedstawiono jedynie dla analizy scenariuszy.	AE, rozdz. 4., str. 47-53.

AE – analiza ekonomiczna

1.4 Analiza wpływu na budżet

Uwaga AOTMiT:

8. W związku ze zmianami wnioskowanego wskazania, opisanymi w pkt. 1 niniejszego pisma należy uznać, że analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, populacji docelowej, wskazanej we wniosku oraz populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1. pkt 1. Rozporządzenia).
9. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych musi zawierać wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań związanych z roczną liczebnością populacji oraz aktualnymi rocznymi wydatkami ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6. ust. 1. pkt 3. Rozporządzenia).

Załączone analizy wskazują na ośrodek I oraz ośrodek II oraz dane od ekspertów klinicznych, nie odnaleziono jednoznacznego wskazania na źródła tych informacji, przez co nie można uznać, że są to właściwie przedstawione założenia zgodnie ze sztuką HTA.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji. Uzupełnienie oraz korektę wymaganych treści zaprezentowano w dokumentach analizy problemu decyzyjnego (APD) oraz analizy wpływu na budżet (BIA) (por. *Analiza problemu decyzyjnego oraz Analiza wpływu na budżet: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej*).

Uwaga AOTMiT:

10. W związku z brzmieniem § 6. ust. 3. Rozporządzenia, w sytuacji w której nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań dotyczących wielkości populacji, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano

w oparciu o inne dane. Jest to wariant inny niż minimalny i maksymalny, o którym mowa w § 6. ust. 1. pkt. 7.

Weryfikując przesłaną dokumentację oraz pliki arkuszy kalkulacyjnych należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił właściwej analizy wrażliwości uwzględniającej inne scenariusze i warianty.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

W związku z wprowadzonymi korektami w dokumencie BIA oraz ze stanowiskiem wnioskodawcy dotyczącym wysokiej wiarygodności oszacowań populacyjnych (por. odpowiedź na uwagę 2. str. 8) uznano, iż nie występuje konieczność prezentowania dodatkowej analizy wrażliwości, innej niż wariant minimalny i maksymalny.

Uwaga AOTMiT:

11. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5. Rozporządzenia).

Dostarczona analiza nie zawiera wymaganej części, w APD wnioskodawcy odnaleziono rozdział 3.2.1.2.2 *Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla tafamidisu*, jednak nie zawarto wymaganego przedstawienia dowodów w odniesieniu do art. 15 UoR, ponadto wskazano na nieprawdziwą informację, że w randomizowane badanie kliniczne [ATTR-ACT] dotyczyło porównania wnioskowanego tafamidisu nad placebo. W badaniu stosowano megluminian tafamidisu.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji. Uzupelnienie oraz korektę wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie analizy wpływu na budżet (BIA) (por. *Analiza problemu decyzyjnego oraz Analiza wpływu na budżet: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej*).

Poniżej (por. Tab. 4) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentu, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 4. Uzupełnienie treści dokumentu BIA.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
W związku ze zmianami wnioskowanego wskazania, opisanymi w pkt. 1 niniejszego pisma należy uznać, że analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, populacji docelowej, wskazanej we wniosku oraz populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1. pkt 1. Rozporządzenia).	BIA, rozdz. 2.2.1.- 2.2.5., str. 10 - 14.
Załączone analizy wskazują na ośrodek I oraz ośrodek II oraz dane od ekspertów klinicznych, nie odnaleziono jednoznacznego wskazania na źródła tych informacji, przez co nie można uznać, że są to właściwie przedstawione założenia zgodnie ze sztuką HTA.	APD, rozdz. 3.1., tab. 5.
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5. Rozporządzenia).	APD, rozdz. 3.2.1.2., str. 27 - 28. oraz BIA, rozdz. 1.4., str. 8 - 9.

BIA – analiza wpływu na budżet;

1.5 Pozostałe uwagi do analiz

Uwaga AOTMiT:

Analizy kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji oraz wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. Rozporządzenia).

Wnioskodawca powołuje się w analizach na dane dotyczące rzeczywistej liczby zdiagnozowanych pacjentów z dwóch ośrodków określanych jako ośrodek I oraz ośrodek II, dane od ekspertów klinicznych, program „Pfizer care”, do których nie zamieszczono żadnych odniesień umożliwiających identyfikację oraz weryfikację danych przedstawionych w materiałach wnioskodawcy. Ponadto nie zawarto żadnych źródeł informacji umożliwiających następujące wnioskowanie: u pacjentów zdiagnozowanych w naszym kraju znaczna większość posiada mutację w genie Phe53Leu. (...) Wielka Brytania posiada bogate, wieloletnie doświadczenie w diagnostyce w kierunku ATTR, (...) istotną różnicą pomiędzy Wielką Brytanią, a Polską jest odsetek osób pochodzenia afroamerykańskiego w tych krajach, w Wielkiej Brytanii żyje więcej ludzi pochodzenia afroamerykańskiego niż w Polsce. Społeczeństwo włoskie jest jednym z najstarszych w Europie, dla którego mediana wieku jest powyżej 45. roku życia, podczas, gdy mediana życia dla Polski to niespełna 40 lat.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji. Treść dokumentu APD została uzupełniona o dane dotyczące ekspertów oraz ośrodków stanowiących podstawę oszacowań epidemiologicznych w zaprezentowanym raporcie HTA (por. odpowiedź na uwagę 2, str. 8). Uzupełniono także brakujące dane bibliograficzne dotyczące zagadnień wymienionych przez Agencję.

Uzupełnienie oraz korektę wymaganych treści zaprezentowano w dokumencie analizy problemu decyzyjnego (APD) (por. *Analiza problemu decyzyjnego: Tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej*).

Uwaga AOTMiT:

Należy wskazać, że wszystkie analizy przesłane przez wnioskodawcę zawierają błąd edytorski mogący istotnie wprowadzać w błąd potencjalnych odbiorców dokumentów. Wnioskodawca niezgodnie ze stanem faktycznym używa określeń sugerujących posiadanie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo substancji czynnej tafamidis w dawce 20 mg oraz 80 mg, umieszczając zdania takie jak: wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących tafamidis (w dawce 80 mg lub 20 mg) lub w badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 80 mg tafamidisu, 20 mg tafamidisu lub placebo (w stosunku 2:1:2). W badaniach klinicznych stosowano bowiem 20 mg lub 80 mg megluminianu tafamidisu. Zgodnie z treścią ChPL tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg, wobec powyższego w analizach HTA stanowiących załącznik do ocenianego wniosku należy jasno wskazać substancję czynną co do której uzyskano wyniki dla skuteczności klinicznej. Dawka 20 mg megluminianu tafamidisu zarejestrowana jest do stosowania w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Tafamidis we wnioskowanej dawce 61 mg nie był przedmiotem badań klinicznych RCT. Z dokumentu Europejskiej Agencji Leków (EMA Vyndaqel Assessment report, procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G6) wynika, że przeprowadzono 2 badania biorównoważności w celu porównania nowego preparatu zawierającego 61 mg „wolnego kwasu” tafamidisu z komercyjną postacią megluminianu tafamidisu 4x20 mg. Badanie B3461054 było dwukierunkowym krzyżowym badaniem biorównoważności z pojedynczą dawką, na czczo, porównującym miękkie kapsułki żelatynowe zawierające 61 mg wolnego kwasu tafamidisu (grupa interwencyjna) i 4 x 20 mg miękkie kapsułki żelatynowe megluminianu tafamidisu (grupa kontrolna). Badanie B3461056 było otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, naprzemiennym, u zdrowych ochotników na czczo, w stanie stacjonarnym, porównującym miękkie żelatynowe kapsułki wolnego kwasu tafamidisu z megluminianem. Wnioskodawca nie przedstawił wyników przytoczonych w dokumencie badań.

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji. Treść wszystkich załączonych dokumentów została skorygowana w zakresie nazewnictwa przytaczanych w analizach preparatów, tj. tafamidisu oraz megluminianu tafamidisu. Należy jednocześnie zauważyć, iż autorzy publikacji, przytaczanych w analizach, często stosują nazwy tafamidis oraz megluminian tafamidisu

zamiennie, traktując je jako równoważne. Dlatego dla zachowania spójności, przy opisie publikacji odnoszących się do badania ATTR-ACT stosowano właściwą nazwę preparatu, tj. megluminian tafamidisu, nawet jeśli autorzy posługiwali się nazwą tafamidis.

Ponadto analiza kliniczna została uzupełniona o dowody dotyczące biorównoważności wspomnianych preparatów. Korektę wymaganych treści zaprezentowano we wszystkich załączonych analizach.

Uwaga AOTMiT:

Zachodzi również potrzeba uzyskania odpowiedzi pisemnej od wnioskodawcy czy w związku z argumentacją oraz wnioskami przedstawionymi w Analizie Problemu Decyzyjnego w brzmieniu: analizując przytoczone dane należy mieć na uwadze, że zachodzi znaczne zróżnicowanie pomiędzy krajami w zakresie istotnych cech demograficznych, takich jak pochodzenie, wiek czy zróżnicowania genetycznego. W związku z tym pojawia się obawa w odniesieniu odnalezionych zagranicznych danych epidemiologicznych na populację Polski; wnioskodawca stoi na stanowisku, iż danych o skuteczności i bezpieczeństwie z badania klinicznego dotyczącego megluminianu tafamidisu o akronimie ATTR-ACT również nie należy ekstrapolować na wnioskowaną populację docelową?

Odpowiedź Pfizer Polska Sp. z o.o.:

W opinii wnioskodawcy wspomniane zróżnicowanie między krajami dotyczy kwestii wpływających na epidemiologię ATTR-CM (i obejmuje także kwestie organizacji systemu opieki zdrowotnej/diagnozy). Natomiast wyniki badania (por. ATTR-ACT) wykazują bardzo duże podobieństwo dla grup ATTRm i ATTRwt w zakresie przeżycia. Także w zakresie wpływu na hospitalizację nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy. Zatem różnice w podłożu choroby nie wpływają na zmianę korzyści terapeutycznej. Dodatkowo, należy zauważyć, iż populację badania ATTR-ACT stanowiły w zdecydowanej większości osoby rasy białej (>80%).

Poniżej (por. Tab. 4) zestawiono uwagi Agencji wraz z odniesieniem do właściwych fragmentów dokumentów, które uzupełniono lub skorygowano zgodnie z treścią uwag.

Tab. 5. Uzupełnienie treści dokumentów w zakresie pozostałych uwag.

Uwaga	Odniesienie do dokumentu
Wnioskodawca powołuje się w analizach na dane dotyczące rzeczywistej liczby zdiagnozowanych pacjentów z dwóch ośrodków określanych jako ośrodek I oraz ośrodek II, dane od ekspertów klinicznych, program „Pfizer care”, do których nie zamieszczono żadnych odniesień umożliwiających identyfikację oraz weryfikację danych przedstawionych w materiałach wnioskodawcy. Ponadto nie zawarto żadnych źródeł informacji umożliwiających następujące wnioskowanie: u pacjentów zdiagnozowanych w naszym kraju znaczna większość posiada mutację w genie Phe53Leu. (...) Wielka Brytania posiada bogate, wieloletnie doświadczenie w diagnostyce w kierunku ATTR, (...) istotną różnicą	APD, 2.6. str. 13. oraz rozd. 3.1., tab. 5.

<p>pomiędzy Wielką Brytanią, a Polską jest odsetek osób pochodzenia afroamerykańskiego w tych krajach, w Wielkiej Brytanii żyje więcej ludzi pochodzenia afroamerykańskiego niż w Polsce. Społeczeństwo włoskie jest jednym z najstarszych w Europie, dla którego mediana wieku jest powyżej 45. roku życia, podczas, gdy mediana życia dla Polski to niespełna 40 lat.</p>	
<p>Należy wskazać, że wszystkie analizy przesłane przez wnioskodawcę zawierają błąd edytorski mogący istotnie wprowadzać w błąd potencjalnych odbiorców dokumentów. Wnioskodawca niezgodnie ze stanem faktycznym używa określeń sugerujących posiadanie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo substancji czynnej tafamidis w dawce 20 mg oraz 80 mg, umieszczając zdania takie jak: wyniki dla łącznej grupy pacjentów stosujących tafamidis (w dawce 80 mg lub 20 mg) lub w badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 80 mg tafamidisu, 20 mg tafamidisu lub placebo (w stosunku 2:1:2). W badaniach klinicznych stosowano bowiem 20 mg lub 80 mg megluminianu tafamidisu. Zgodnie z treścią ChPL tafamidis i megluminian tafamidisu nie są wymienne w przeliczeniu na mg, wobec powyższego w analizach HTA stanowiących załącznik do ocenianego wniosku należy jasno wskazać substancję czynną co do której uzyskano wyniki dla skuteczności klinicznej. Dawka 20 mg megluminianu tafamidisu zarejestrowana jest do stosowania w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z objawową polineuropatią stopnia 1. w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych. Tafamidis we wnioskowanej dawce 61 mg nie był przedmiotem badań klinicznych RCT.</p>	<p>Wszystkie załączone analizy</p>
<p>Z dokumentu Europejskiej Agencji Leków (EMA Vyndaqel Assessment report, procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G6) wynika, że przeprowadzono 2 badania biorównoważności w celu porównania nowego preparatu zawierającego 61 mg „wolnego kwasu” tafamidisu z komercyjną postacią megluminianu tafamidisu 4x20 mg. Badanie B3461054 było dwukierunkowym krzyżowym badaniem biorównoważności z pojedynczą dawką, na czczo, porównującym miękkie kapsułki żelatynowe zawierające 61 mg wolnego kwasu tafamidisu (grupa interwencyjna) i 4 x 20 mg miękkie kapsułki żelatynowe megluminianu tafamidisu (grupa kontrolna). Badanie B3461056 było otwartym, randomizowanym, 2-okresowym, 2-sekwencyjnym, naprzemiennym, u zdrowych ochotników na czczo, w stanie stacjonarnym, porównującym miękkie żelatynowe kapsułki wolnego kwasu tafamidisu z megluminianem. Wnioskodawca nie przedstawił wyników przytoczonych w dokumencie badań.</p>	<p>AKL, rozdz. 25. Aneks 11., str. 114 - 117.</p>

AKL – analiza kliniczna; APD – analiza problemu decyzyjnego;

Spis tabel

Tab. 1. Uzupelnienie treści dokumentu APD.	6
Tab. 2. Uzupelnienie treści dokumentu AKL.	8
Tab. 3. Uzupelnienie treści dokumentu AE.	10
Tab. 4. Uzupelnienie treści dokumentu BIA.	12
Tab. 5. Uzupelnienie treści dokumentów w zakresie pozostałych uwag.	14

Bibliografia

- ChPL Vyndaqel Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel
- Witteles 2019 Witteles R, Bokhari S, Damy T, Elliott P, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice, JACC: Heart Failure vol. 7, no. 8, 2019
- ATTR-ACT Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B, Elliott P, Merlini G, Waddington-Cruz M, I in, Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.