



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

Odpowiedź na pismo OT.423.1.50.2023.2.TG z dnia 18.01.2024 r.

Warszawa, luty 2024

healthquest.pl



Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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



Warszawa, dnia 6 lutego 2024 roku

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

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

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.1.50.2023.2.TG z dnia 18.01.2024 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

1 Uwaga AOTMiT:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

W APD powołano się na Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2023 r. nieaktualne na dzień złożenia wniosku (31.07.2023 r.). Dodatkowo, Agencja zwraca się z prośbą o uwzględnienie aktualnego na dzień przekazania uzupełnień Obwieszczenia MZ.

Dla AKL odnaleziono publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania i przed datą złożenia wniosku:

- Elliott P, et al. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. *European Journal of Heart Failure* 2023, 25(11):2060-2064 <https://doi.org/10.1002/ejhf.2974>;
- Ghoneem A, et al. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Current Problems in Cardiology*, June 2023;48(6):101667. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101667>;
- Takashio S, et al. Clinical characteristics, outcome, and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Failure* 2023, 10(4): 2319-2329. First published: 18 April 2023. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14380>

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji, dotyczącymi aktualności danych zawartych w analizach. Zgodnie z uwagą Agencji zaktualizowano dokument analizy problemu decyzyjnego (APD) i analizy klinicznej (AKL). W dokumencie APD powołano się na aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 11 grudnia 2023 r, natomiast w dokumencie AKL przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego literatury i wyszukiwanie na stronach wybranych agencji HTA z datą 23 stycznia 2024 r.

Wnioskodawca zgadza się również z uwagą Agencji, dotyczącą publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Po aktualizacji przeglądu literatury do analizy włączono publikacje:

- Elliott P, et al. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. *European Journal of Heart Failure* 2023, 25(11):2060-2064 <https://doi.org/10.1002/ejhf.2974>.
- Ghoneem A, et al. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Current Problems in Cardiology*, June 2023;48(6):101667. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101667>;

oraz

- Takashio S, et al. Clinical characteristics, outcome, and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Failure* 2023, 10(4): 2319-2329. First published: 18 April 2023. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14380>.

2 Uwaga AOTMiT:

AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)

Odpowiedź wnioskodawcy:

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – tafamidis (Vyndaqel®) w leczeniu chorych z kardiomiopatią w przebiegu ATTR-CM – brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, jak również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Według zebranych wytycznych oraz opinii ekspertów, obecnie podstawą leczenia kardiomiopatii w przebiegu ATTR-CM jest leczenie objawowe niewydolności serca. Aktualnie w Polsce nie jest natomiast dostępna farmakologiczna terapia przyczynowa, pozwalająca na celowane leczenie choroby. Tafamidis, jako celowany lek o działaniu przyczynowym, nie ma zatem odpowiednika w praktyce klinicznej w Polsce, a co za tym idzie, jest obecnie jedyną możliwą opcją terapeutyczną w leczeniu ATTR-CM.

W związku z powyższym nie ma w Polsce i na świecie leku, który mógłby stanowić komparator dla tafamidisu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem

choroby, głównym komparatorem dla tafamidisu w praktyce klinicznej jest wyłącznie placebo.

Należy dodatkowo zauważyć, że wybór placebo jako komparatora został uznany za poprawnie zdefiniowany i zaaprobowany przez AOTMiT podczas procesu oceny poprzedniego wniosku o refundację tafamidisu w tym samym wskazaniu.

3 Uwaga AOTMiT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Nie uwzględniono:

- Pavia PG, et al. Efficacy Of Tafamidis In Patients 80 Years And Older With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy In ATTR-ACT. *Journal Of The American College Of Cardiology* 2023, March 5, 2023, 81.8_Supplement: 337-337.
- Sperry BW, et al. Association of Tafamidis With Health Status in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8(3):275-280. February 1, 2023; doi: [10.1001/jamacardio.2022.5251](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5251)
- Wang J et al. Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* 2023, 63: 102172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102172>

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji, po aktualizacji przeglądu literatury do analizy włączono publikacje:

- Sperry BW, et al. Association of Tafamidis With Health Status in Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8(3):275-280. February 1, 2023; doi: [10.1001/jamacardio.2022.5251](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5251)

oraz

- Wang J et al. Tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine* 2023, 63: 102172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102172>.

Publikacja Pavia 2023 została wcześniej oceniona na podstawie jej pełnego tekstu. Analitycy zgodnie zdecydowali o wyłączeniu publikacji z przeglądu ze względu na jej niewłaściwy typ – publikacja ma formę abstraktu konferencyjnego.

4 Uwaga AOTMiT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji, w dokumencie AKL w rozdziałach 2.2.1 i 3.2.1 zaktualizowano diagramy PRISMA zgodnie z obecnie obowiązującym wzorem.

5 Uwaga AOTMiT:

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji, zaktualizowano opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce badania ATTR-ACT w tabeli 73 (przed aktualizacją tabela 51) rozdziale 22.5 z uwzględnieniem wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu.

6 Uwaga AOTMiT:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań w postaci tabelarycznej. (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji. W rozdziale 9 dodano zestawienia wyników w postaci tabelarycznej dla analiz post-hoc: Li 2020, Li 2022, Miller 2021, Rozenbaum 2022, Rozenbaum 2022a oraz Vong 2021. W rozdziale 10 dodano zestawienia wyników w postaci tabelarycznej dla analizy wyników fazy przedłużonej: Damy 2020a.

7 Uwaga AOTMiT:

AE nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji. (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagami Agencji, dotyczącymi możliwości oszacowania progowych cen zbytu netto w analizie ekonomicznej. Zgodnie z uwagą Agencji, do pliku Excel zawierającego model uwzględniający RSS dołączono dwa arkusze – „Ceny progowe” oraz „Kalkulator WLF”, które umożliwiają obliczenie cen progowych dla wszystkich wariantów analizy w oparciu o koszt opakowania leku oraz odpowiadającą mu wartość ICUR.

8 Uwaga AOTMiT:

Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia)

Odpowiedź wnioskodawcy:

Oszacowania cen zbytu netto wnioskowanej technologii dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdziale 3.1.1. analizy ekonomicznej. Oszacowania przeprowadzono przy pomocy narzędzi opisanych w punkcie 7.

9 Uwaga AOTMiT:

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W następstwie niespełnienia niniejszego wymagania, niespełnione są również: § 6. ust. 1 pkt 4 - 10, § 6. ust. 2, § 6. ust. 3 oraz § 6. ust. 4. Rozporządzenia.

Odpowiedź wnioskodawcy:

[Redacted response text]

10 Uwaga AOTMiT:

W analizach nie przedstawiono pełnej bibliografii z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację dokumentu (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca zgadza się z uwagą Agencji. W dokumencie APD zaktualizowano źródło i uwzględniono aktualny link w bibliografii (CIA 2023).

11 Uwaga AOTMiT:

Uwzględnienie w analizie klinicznej nw. publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- Bampatsias D et al. Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy in Greece: Clinical Insights from the National Referral Center. Hellenic Journal of Cardiology 2023. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.09.019>;
- Campbell CM, et al. Targeted Therapeutics for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy American. Journal of Therapeutics 2023;30(5): E447-E453.

- Garcia-Pavia Pet al. Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. JACC Heart Fail 2024;12(1):150-160

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca przychylił się do prośby Agencji, po aktualizacji przeglądu literatury do analizy włączono publikacje:

- Campbell CM, et al. Targeted Therapeutics for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy American. Journal of Therapeutics 2023;30(5): E447-E453

oraz

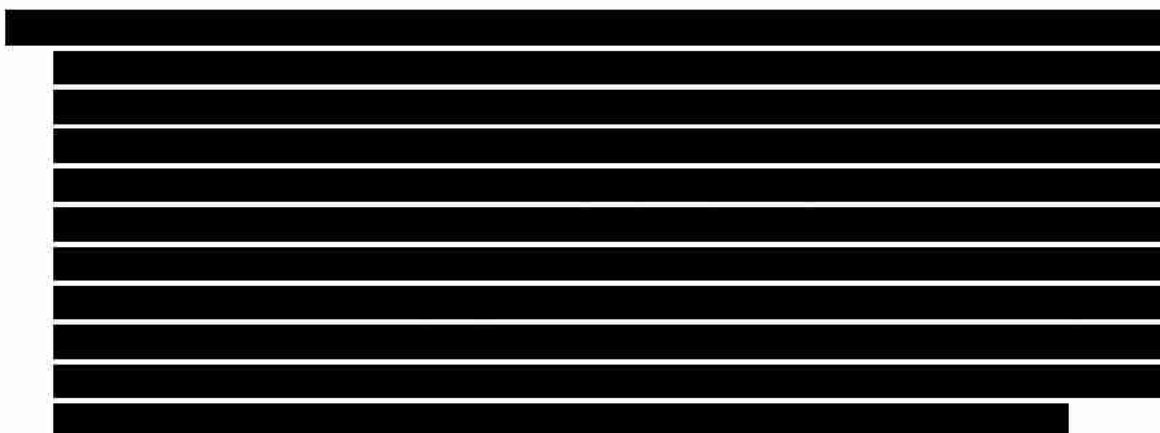
- Garcia-Pavia Pet al. Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. JACC Heart Fail 2024;12(1):150-160.

Publikacja Bampatsias 2023 została oceniona na podstawie jej pełnego tekstu. Analitycy zgodnie zdecydowali o wyłączeniu publikacji z przeglądu ze względu na brak informacji o dawkowaniu tafamidisu w badaniu.

12 Uwaga AOTMiT:

Zweryfikowanie zawartości analizy ekonomicznej i przedstawienie odpowiednich oszacowań poprzez:

- Zastosowanie aktualnego progu opłacalności w analizach (190 380 PLN/QALY);
- Uwzględnienie nowej wartości marży hurtowej (6% CZN);
- Uwzględnienie w oszacowaniach kosztu terapii objawowej - jej koszty w horyzoncie analizy są różne dla analizowanych ramion modelu (vide koszt hospitalizacji wynikający z czasu trwania leczenia);
- Zmianę wykresu w rozdziale 3.1.2. - stwierdzono obecność niewłaściwego wykresu ICUR, przedstawiono wykresy rozrzutu wyników inkrementu QALY a nie, jak wskazano w treści, rozrzut wyników ICUR;



Odpowiedź wnioskodawcy:

- W analizie ekonomicznej zaktualizowano próg opłacalności.
- Cenę hurtową brutto obliczono stosując najnowsze wytyczne i przyjmując aktualną wysokość marży hurtowej (6% CZN).
- W analizie ekonomicznej uwzględniono terapię objawową jako jeden z elementów kosztotwórczych. Oszacowania kosztów dokonano na podstawie publikacji Czech 2013, co jest spójne z metodologią zaprezentowaną w analizie wpływu na budżet.
- Wykresy w rozdziale 3.1.2. zmieniono, tak aby wyniki prezentowane były jako ICUR o minimalnej i maksymalnej wartości. Schemat tornada przedstawia ICUR na osi odciętych oraz testowane parametry na osi rzędnych.

[Redacted text block]

13 Uwaga AOTMiT:

[Redacted text block]

Odpowiedź wnioskodawcy:

[REDACTED]

[REDACTED]