

Tafamidis (Vyndaqel) na liečbu dospelých pacientov s transtyreťínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (wtATTR-CM) projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26195; ATC skupina: N07XX08; ŠÚKL kód: 3688D).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 7.12.2022*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár

Tím projektu: Mgr. Zuzana Vince Kázmérová, PhD., Daniel Kozák M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo tafamidis (Vyndaqel) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 29.07.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.07.2022), t.j. termín 7.12.2022

Upozornenie pre pacienta!

Liek Vyndaqel aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek Vyndaqel je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Vyndaqel zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 7.12.2022** na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26195>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Vyndaqel. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Srdcová amyloidóza je závažné a progredujúce ochorenie, ktoré je charakteristické akumuláciou mimobunkových amyloidných plakov v srdci. K postihnutiu srdca môžu viesť v zásade dva typy amyloidóz: systémová AL amyloidóza a transthyretinová (ATTR) amyloidóza.

Transthyretinová amyloidóza divokého typu s kardiomyopatiou (wtATTR-CM) je ochorenie, ktoré postihuje prevažne srdce a tvorí 90% zo všetkých ATTR. Klinicky sa prejavuje vo vyššom veku (>65 rokov), väčšinou u mužov. Súčasné poznatky ukazujú, že wtATTR-CM sa môže objaviť už aj v piatej dekáde života a postihnuté môžu byť aj ženy. ATTR-CM je závažné ochorenie vedúce k srdcovému zlyhaniu, ktoré je sprevádzané výrazným zhrubnutím steny ľavej komory (LK ≥ 12 mm) a zachovaním ejekčnej frakcie (HFPEF) nad 40%. WtATTR kardiomyopatia je v súčasnosti nevyliciteľné ochorenie. Medián celkového prežívania je 3,6 roka. Ochorenie býva sprevádzané prítomnosťou rôznych varovných signálov súvisiacich s normálnou srdcovou aktivitou, ako aj syndrómom karpálneho tunela, hluchotou, príp. ruptúrou šlachy bicepsu. Srdcové zlyhanie z dôvodu akumulácie amyloidných plakov v srdcovom svale je hlavnou príčinou morbiditu a mortality u pacientov s wtATTR-CM. Existujúca nekuratívna liečba (liečba, ktorá nedokáže ochorenie úplne vyliečiť) sa preto zameriava na liečbu komplikácií a komorbidít vo forme podpornej liečby u pacientov so srdcovým zlyhaním, ktorá následne vedie k zvýšeniu kvality života a k predĺženiu celkového prežívania.

Nekuratívne liečivo tafamidis (liek Vyndaqel) je určené na liečbu hereditárnej transthyretínovej amyloidózy alebo transthyretínovej amyloidózy divokého typu (wild type) u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (wtATTR-CM). EMA¹ schválila použitie lieku Vyndaqel v krajinách Európskej únie 16.11.2011 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Vyndaqel do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 29.07.2022 a žiada o registráciu balenia veľkosti 30 tabliet, pričom každá z tabliet obsahuje 61 mg liečiva tafamidis (30x1x60mg). Balenie obsahuje červenohnedé, nepriehľadné, podlhovasté kapsule s vytlačeným bielym nápisom „VYN 61“ na perorálne použitie. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu tafamidisu pre dospelým pacientom s transthyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo tafamidis (liek Vyndaqel) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s wtATTR-CM účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splňa liečivo tafamidis (liek Vyndaqel) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tafamidis (liek Vyndaqel)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s transthyretínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou (wtATTR-CM) • MKCH–10²: I42.88, E85.8 • MeSH³: cardiomyopathies, amyloidosis <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s hereditárnou transthyretínovou amyloidózou alebo transthyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (wtATTR-CM). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s transthyretínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou (wtATTR-CM) • Liečba sa môže indikovať v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, v Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica a vo Východoslovenskom ústave srdcových chorôb, Košice. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis je selektívny stabilizátor TTR. Tafamidis sa viaže na TTR vo väzobných miestach pre tyroxín, čím má stabilizovať tetramér, spomaľovať jeho disociáciu na monoméry, a tým má limitovať rýchlosť amyloidogénneho procesu. • Tafamidis sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 61 mg 1x denne počas celého trvania liečby, t.j. 60 mesiacov/5rokov <p>MeSH: tafamidis</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • BSC (best supportive care, najlepšia podporná liečba) <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pri wtATTR-CM na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Standard of Care</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) • PS (probability of survival; pravdepodobnosť prežívania) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCRH (frequency of cardiovascular-related hospitalizations; frekvencia hospitalizácie z KV príčin) • TP (transition probabilities; prechodové pravdepodobnosti) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez KCCQ-OS⁴ a EQ-5D-3L⁵ • 6MWT (6 minute walk test, 6-minútový teste chôdze)

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby obehovej sústavy \(I00-I99\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁴ KCCQ-OS = dotazník schválený Americkou liekovou agentúrou (FDA) na zhodnotenie kvality života pacientov so srdcovým zlyhaním (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Total Summary; dotazník má 23 otázok).

⁵ EQ-5D-3L = medzinárodný dotazník na zhodnotenie kvality života pacientov (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; dotazník má 5 dimenzií a 3 úrovne).

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESC⁶ a odporúčania UpToDate
- Súhrne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁶ [ESC](#) z angl. European Society of Cardiology.

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.