

Liečivo tafamidis (Vyndaqel) na liečbu dospelých pacientov s transtyreínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (wtATTR-CM)

Hodnotenie zdravotníckej technológie

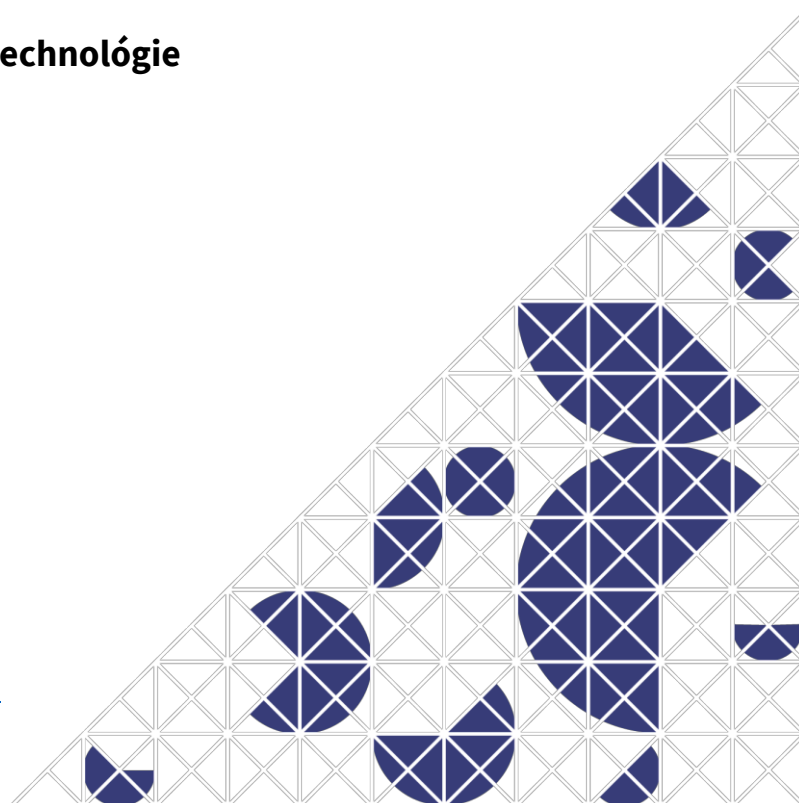
Číslo žiadosti:
26195

ATC skupina:
N07XX08

ŠÚKL kód:
3688D

Publikované dňa:
13.01.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 14 /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	20
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	22
4.2. Klinická účinnosť.....	23
4.3. Bezpečnosť.....	30
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	35
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	35
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	35
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	48
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	51
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	52
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	52
6.2. Základný scenár predložený DR	52
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	54
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	56
7.1. Etická analýza	56
7.2. Organizačné aspekty	57
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	57
7.4. Právne aspekty.....	58
8. Zdroje.....	61
9. Apendix	63
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	63
9.2. Vstupy patientskych organizácií	66
9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	66

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	23
Tabuľka 3: Demografické charakteristiky pacientov v štúdií ATTR-ACT	24
Tabuľka 4: Výsledky klinických štúdií ATTR-ACT a LTE ATTR-ACT v ukazovateli mortalita.....	27
Tabuľka 5: Výsledky post-hoc analýzy podskupín štúdie LTE ATTR-ACT v ukazovateli mortalita.....	27
Tabuľka 6: Výsledok klinickej štúdie ATTR-ACT v ukazovateli morbidita.	28
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ATTR-ACT pre 6MWT, KCCQ-OS, EQ-5D-3L a zložkové doménové skóre	29
Tabuľka 8 : Zmena vo všeobecnej kvalite života hodnotená KCCQ-OS hodnotená po 60 mesiacoch liečby	29
Tabuľka 9: Prehľad výskytu nežiadúcich účinkov v štúdií ATTR-ACT.....	31
Tabuľka 10: Špecifikácia nežiadúcich účinkov zaznamenaných v klinickej štúdií ATTR-ACT	31
Tabuľka 11: Špecifikácia nežiadúcich účinkov zaznamenaných v klinickej štúdií LTE ATTR-ACT	31
Tabuľka 12 Podiel pacientov s wtATTR-CM v triedach NYHA na začiatku štúdie ATTR-ACT	37
Tabuľka 13: Pravdepodobnosť výskytu nežiaducich udalostí použitých v modeli	38
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií pre CV mortalitu zo štúdie	38
Tabuľka 15: Mortalita špecifická pre jednotlivé triedy NYHA v subpopulácii wtATTR-CM zo štúdie ATTR-ACT a LTE42	
Tabuľka 16: Prechodové pravdepodobnosti pre jednotlivé triedy NYHA v subpopulácii wtATTR-CM zo štúdie ATTR-ACT a LTE	42
Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli miera prerušenia liečby v ramene Vyndaqel.....	43
Tabuľka 18: Miera hospitalizácie podľa NYHA triedy v závislosti od liečebného ramena	44
Tabuľka 19: Utility pacientov v stave „prežívajúci bez transplantácie“ podľa NYHA triedy a liečebného ramena ...	44
Tabuľka 20: Mesačné náklady na liečbu srdcového zlyhávania.....	47
Tabuľka 21: Náklady na manažment ochorenia v závislosti od NYHA triedy.....	47
Tabuľka 22: Náklady na nežiaduce udalosti	48
Tabuľka 23: Výsledky základného scenára predloženého DR.....	49
Tabuľka 24: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	50
Tabuľka 25: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	50
Tabuľka 26: Spôsob odvodu počtu nových pacientov na tafamidis podľa DR	52
Tabuľka 27: Schéma iniciácie liečby nových pacientov podľa DR v období od 2/2023 – 12/2027	53
Tabuľka 28: Odhad počtu liečených pacientov podľa DR v období od 2/2023 – 12/2027	53
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR pre liek Vyndaqel, rozpočítané na roky (zaradené od 2/2023)	54
Tabuľka 30: Suma úhrad a predpokladaná spotreba balení lieku Vyndaqel podľa období (zaradené od 2/2023) ...	54
Tabuľka 31: Schéma iniciácie liečby nových pacientov podľa NIHO v období od 05/2023 – 12/2027	55
Tabuľka 32: Odhadovaný dopad na rozpočet v NIHO nastavení po rokoch.....	55
Tabuľka 33: Odhadovaný dopad na rozpočet v NIHO nastavení po obdobiach.....	55

Obrázky

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie ATTR-ACT	24
Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie ATTR-ACT a LTE ATTR-ACT	25
Obrázok 3: Grafické znázornenie parametrizácie pri extrapolácii CV mortality – Vyndaqel	39
Obrázok 4: Grafické znázornenie parametrizácie pri extrapolácii CV mortality – Placebo	39
Obrázok 5: Grafické znázornenie parametrizácie OS podľa DR (s technickou chybou)	40
Obrázok 6: Grafické znázornenie parametrizácie OS po oprave technickej chyby	41

Použité skratky

6MWT	6 minute walk test - 6-minútový teste chôdze
ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor - Inhibítor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AL	Amyloid light chain - Systémová amyloidóza
ARB	Angiotensin receptor blocker - Blokátor angiotenzínového receptoru
ARNI	Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor - ARB s inhibítorom neprilyzínu
ATTR	Transtyretínová amyloidóza
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianске informačné kritérium
BSC	Best supportive care - Najlepšia podporná liečba
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CMAD	Cardiac mechanical assist device
doxycycline-TUDCA	Kombinácia antibiotika doxycyklínu a tauroursodeoxycholovej kyseliny
DR	Držiteľ registrácie
ECGC	Epigallokatechin-3-gallát
EF	Ejekčná frakcia
ECHO	Echokardiografia
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EQ-5D-3L	Dotazník European Quality of Life 3 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 3 dimenzie
ESC	European Society of Cardiology - Európska spoločnosť pre kardiológiu
FCRH	Frequency of cardiovascular-related hospitalizations - Frekvencia hospitalizácie z KV príčin
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GFR	Glomerular filtration rate - Glomerulárna filtrácia
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction - Srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life - Kvalita života spojená so zdravím
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Dotazník na zhodnotenie kvality života pacientov so srdcovým zlyhaním
KV	Kardiovaskulárne
LTE	Long-Term Extension Study – Longitudinálna štúdia, pokračovanie ATTR-ACT štúdie
ĽK	Ľavá komora
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist - Antagonista mineralokortikoidných receptorov
MRI	Magnetická rezonancia
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií

NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NT-proBNP	N terminálová časť molekuly prohormónu nátriuretického peptidu typu B
NU	Nežiadúce udalosti
NÚSCH	Národný ústav srdcových a cievnych chorôb
NYHA	New York Heart Association - New York srdcová asociácia
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PFS	Prežívanie do progresie
PS	Probability of survival - Pravdepodobnosť prežitia
PSM	Partitioned survival model
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RRR	Relative risk ratio - Relatívny pomer rizika
s.c.	Subkutánna forma
SA	Srdcová amyloidóza
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SPC	Súhrny charakteristických vlastností liekov
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZ	Srdcové zlyhávanie
ŠÚSR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
TEAE	Nežiadúce účinky súvisiace s liečbou
TTR	Transtyretín
TTR-LRx	Chemicky modifikovaná mRNA (antisense oligonukleotid) viažúca sa na TTR
vATTR	Hereditárna transthyretínová amyloidóza s kardiomyopatiou
VZP	Verejné zdravotné poistenie
wtATTR-CM	Transthyretínová amyloidóza divokého typu s kardiomyopatiou
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku** Vyndaqel v požadovanej indikácii „liečba dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou“ pokiaľ
 - nebude upravené indikačné obmedzenie podľa NIHO návrhu nižšie a zároveň
 - držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■% zľave oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 9 423,97 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Výsledok je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo spôsobu výpočtu mortality a z metodických rizík pri využití stavov podľa funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania zavedenom spoločnosťou pre srdce v New Yorku (NYHA, z angl. New York Heart Association). Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ € (zľava ■■■% oproti navrhovanej úhrade vo verejnej lekárni).

Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:

Hradená liečba sa môže indikovať dospelým pacientom s transtyretínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou, **ktorí sú v triedach I-III vo funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania podľa NYHA (New York Heart Association).**

- Hradená 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.
- Návrh preskripčného obmedzenia: KAR (kardiológ).

Odôvodnenie

- Transtyretínová amyloidóza divokého typu s kardiomyopatiou (wtATTR-CM) je zriedkavé, nevyliciteľné ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a skracuje ich prežívanie. S progresiou ochorenia klesá pacientom miera pohyblivosti a vitality. Ochorenie má tiež často výrazný dopad na blízkyh pacienta, keďže vzniká potreba pomáhať so starostlivosťou o pacienta a jeho domácnosť. Momentálne pre pacientov s týmto ochorením nie je k dispozícii žiadna farmakologická liečba, okrem podpornej symptomatickej liečby, ktorú odborníci považujú za nedostatočnú.

- **Liečivo tafamidis preukázalo v oboch klinických štúdiách štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá a prítomnosť nežiadúcich účinkov bola porovnateľná s placebom.** Pacienti užívajúci tafamidis v štúdii ATTR-ACT dosiahli štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli celková mortalita (PS HR = 0,70; p=0,0259) a mortalita z kardio – vaskulárnych (KV) príčin (PS HR = 0,69; p=0.0383). Podobne, štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s placebom bolo pozorované aj v ukazovateli frekvencia hospitalizácií z KV príčin (FCRH RRR = 0,68; p<0.001). Populácia, o ktorú DR v rámci indikačného obmedzenia predmetného lieku žiada (wtATTR-CM), bola v tejto štúdii iba podskupinou pacientov (podiel v štúdii 75,9%) v štúdii, u ktorých bola klinická účinnosť liečby preukázaná.

Post hoc analýza preukázala **klinicky významný prínos liečby v ukazovateli celková mortalita u pacientov s wtATTR-CM (PS HR = 0,61; p=0,006, podskupina o ktorú žiada DR), ako aj pacientov v triedach NYHA I a II (PS HR = 0,50; p=0,0003).**

■■■ Dáta sú však stále v procese monitorovania v rámci longitudinálnej štúdie, ktorá je jednoramenným pokračovaním štúdie ATTR-ACT (LTE) a sú spojené s istou mierou neistoty.

Klinický prínos liečby tafamidisom v ukazovateli mortalita z KV príčin
■■■ Pre Triedu NYHA III klinický prínos v spomínanom ukazovateli

- **Pacienti v triede IV** vo funkčnej klasifikácie srdcového zlyhávania **podľa NYHA neboli do štúdií liečiva tafamidis zaradení a preto terapeutický prínos pre túto skupinu pacientov nebol preukázaný.** Samotný DR v dopade na rozpočet nepočíta s pacientmi v triede NYHA IV. Preto sme pristúpili k návrhu úpravy indikačného obmedzenia.

- **Tafamidis pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Držiteľ registrácie predložil aktualizovaný ekonomický model, v ktorom tafamidis v základnom scenári dosiahol voči najlepšej podpornej liečbe (BSC, z angl. best supportive care) pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (ICUR z angl. incremental cost-utility ratio) na úrovni ■-tisíc eur / rok života v štandardizovanej kvalite (QALY, z angl. quality-adjusted life year). NIHO v základnom scenári identifikovalo viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok tafamidis voči BSC. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).

Na základe NIHO hodnotenia dosahuje tafamidis výsledný ICUR voči BSC vo výške **341-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je **180-tisíc eur / 1 QALY**. Aby tafamidis bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie Vyndaqel môže byť maximálne ■ €, čo predstavuje zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 9 423,97 €.

Výsledok je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo spôsobu výpočtu mortality a z metodických rizík pri využití NYHA stavov. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ € (zľava ■% oproti navrhovanej úhrade vo verejnej lekárni).

- Predpokladáme sumárnu úhradu VZP za Vyndaqel v tretí rok vo výške ■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava (■%), ktorá je v NIHO nastavení potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou pri výpočte počtu nových pacientov.

Pri NIHO odporúčanej minimálnej zľave (■%) odhadujeme dopad kategorizácie Vyndaqel v tretí rok vo výške ■ mil. eur. Pri DR požadovanej úhrade by bol dopad v tretí rok ■ mil. eur. Podrobné výsledky uvádzame v tabuľkách nižšie.

Poznámka

- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	29.7.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	05.08.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	16.09.2022
Prerušenie konania č. 1	19.10.2022 – 19.10.2022 (18.10.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 19.10.2022 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	24.11.2022 – 23.12.2022 (23.11.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 23.12.2022 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	13.01.2023
Celkové trvanie hodnotenia	Od prvého začiatku plynutia lehoty: 130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť tafamidisu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splnía tafamidis zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tafamidis?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s transthyretínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou (wtATTR-CM) • MKCH-10¹: I42.88, E85.8 • MeSH²: 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 DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vyndaqel je indikovaný dospelým pacientom s transthyretínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou (wtATTR-CM) • Liečba sa môže indikovať v: <ul style="list-style-type: none"> ○ Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s. Bratislava ○ Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a.s., Banská Bystrica ○ Východoslovenskom ústave srdcových chorôb, Košice. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: KAR (kardiológ).</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<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>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BSC (best supportive care, najlepšia podporná liečba) <p>MeSH: Standard of Care</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) • PS (probability of survival; pravdepodobnosť prežívania)

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia. [Choroby obehovej sústavy \(I00-I99\)](#)

² Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalita z KV príčin <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCRH (frequency of cardiovascular-related hospitalizations; frekvencia hospitalizácie z KV príčin) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez KCCQ-OS³ a dotazník EQ-5D-3L⁴ • 6MWT (6 minute walk test, 6-minútový teste chôdze)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <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	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnotenie (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

³ 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)

⁴ 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)

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESC⁵ a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH⁷).
- 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; SPC a ďalšie zdroje.

⁵ ESC z angl. European Society of Cardiology

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

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 hodnotených 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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 26.9.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 26.9.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (ZVK) a kontrolované druhým (MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 16.9.2022.

V rámci zapojenia odborníkov do predmetného hodnotenia bol 14.11.2022 mailom kontaktovaný odborník z NÚSCH, ktorý sa do hodnotenia aktívne zapojil zaslaním vyplneného dotazníka.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne. So žiadosťou o zapojenie sa do hodnotenia sme oslovili Asociáciu na ochranu práv pacienta, ktorá bola kontaktovaná 6.9.2022. Do hodnotenia sa však nezapojila.

Vysvetlenie ku používaniu začierenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začierenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začieranie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Kolko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [1, 2, 3]

Srdcová amyloidóza je závažné a progredujúce ochorenie, ktoré je charakteristické akumuláciou extracelulárnych amyloidných fibrilárnych štruktúr v myokarde. Ku klinicky relevantnému postihnutiu srdca môžu viesť v zásade dva typy amyloidóz: systémová AL amyloidóza a transthyretínová (ATTR) amyloidóza [2]. AL amyloidóza je najčastejšie diagnostikovanou formou amyloidózy v rozvinutých krajinách. Dochádza pri nej k abnormálnej produkcii ľahkých reťazcov imunoglobulínu κ či λ a k multiorgánovému postihnutiu, kde okrem srdca (asi 20% pacientov) sú najčastejšie postihnuté obličky, pečeň, periférny a autonómny nervový systém [2]

Transtyretínová amyloidová (ATTR) kardiomyopatia je ochorenie charakterizované akumuláciou amyloidových fibríl v extracelulárnom priestore myokardu, čo spôsobuje vznik kardiomyopatie a vedie k symptómom srdcového zlyhávania [2]. Transtyretín (TTR) je tetramerický plazmatický proteín, ktorý je prakticky výlučne syntetizovaný v pečeni a ktorého funkciou je transport tyroxínu a vitamínu A. Pri tomto ochorení sa disociované monoméry zle zložia a agregujú vo forme amyloidných fibríl, čo vedie k vzniku kardiomyopatie, symptómom zlyhávania srdca, vrátane dyspnoe, závrátov, synkopy a ortostatickej hypotenzie [1].

Rozlišujú sa dve hlavné formy transtyretínovej amyloidózy:

1. hereditárna vATTR amyloidóza – autozómálne dominantne dedičné ochorenie podmienené mutáciami v TTR géne, ktoré sa klinicky manifestuje ako senzomotorická polyneuropatia, amyloidová kardiomyopatia, či ako kombinácia oboch a tvorí 10% ATTR;
2. TTR amyloidóza divokého typu (wtATTR) – postihuje výlučne srdce a tvorí 90% ATTR. Klinicky sa prejavuje vo vyššom veku (>60 rokov), väčšinou u mužov. Súčasný poznatky ukazujú, že k manifestácii wtATTR môže dôjsť už v piatej dekáde života a postihnuté môžu byť aj ženy [2].

Medián prežívania od stanovenia diagnózy u neliečených pacientov s ATTR kardiomyopatiou je približne 2,5 roka pri hereditárnej forme (TTR Val122Ile mutácia) a 3,6 roka u pacientov s ATTR kardiomyopatiou divokého typu [3].

Cieľová populácia (A0007, A0023) [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre dospelých pacientov s transtyretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (wtATTR-CM). Pri odhade počtu pacientov vhodných na liečbu DR vychádzal z americkej, prospektívnej, kohortnej štúdie prevalencie ATTR-CM u pacientov so srdcovým zlyhávaním a zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF), ktorá preukázala výskyt wtATTR-CM u 1,3 % skúmaných pacientov (18

pacientov z 1235) pomocou scintigrafického vyšetrenia. Celkový počet pacientov, ktorí podstúpili scintigrafické vyšetrenie bol 286 z celkového počtu 1235 pacientov [7]. Scintigrafické vyšetrenie patrí medzi veľmi spoľahlivé a presné metódy potvrdzujúce výskyt wtATTR-CM.

DR vo svojej žiadosti vychádza z predpokladu, že pacienti s wtATTR kardiomyopatiou sú diagnostikovaní ako pacienti so SZ, zachovanou ejekčnou frakciou a s hrúbkou steny LK ≥ 12 mm, z čoho následne odvodzuje aj predpokladané počty pacientov pre SR. Podľa údajov Európskej kardiologickej spoločnosti je prevalencia srdcového zlyhávania (SZ) v dospeljej populácii 1 až 2 %, pričom 50 % pacientov so SZ má zachovanou EF [6]. Na Slovensku (za rok 2015) je podľa SKS približne 120 000 pacientov so srdcovým zlyhaním [8], z toho 50 %, t.j. 60 000 pacientov, má zachovanou EF [7], a z toho tretina pacientov má hrúbku steny LK ≥ 12 mm [7]. DR na základe údajov z prospektívnej populačnej kohortovej štúdie [7] tak odvodzuje, že v SR sa v bežnej klinickej praxi diagnostikuje približne 260 pacientov (1,3% z 20 000) s hereditárnou aj wild type formou TTR amyloidovej kardiomyopatie. Vhodných na liečbu wtATTR-CM však považuje iba pacientov s dobrou prognózou [4; 5] t.j. cca 135 pacientov.

Údaje o prevalencii wtATTR kardiomyopatií na Slovensku v súčasnosti známe nie sú, avšak sú dostupné informácie z NCZI ohľadom výskytu kardiomyopatií (I42.0 – I43.8), kde počet sledovaných pacientov v ambulanciách za rok 2020 dosiahol 1 687 (3,1/10 000) [9]. Podľa údajov z retrospektívnej, observačnej, kohortnej štúdie tvorí amyloidná kardiomyopatia približne 6,1% zo všetkých kardiomyopatií; 3% tvorí wtATTR a 3,1% AL [10]. Z toho je možné odvodiť pre SR 50 (3% z 1687) pacientov (všetky vekové kategórie) s wtATTR-CM pre rok 2020.

Pri hodnotení populácie pacientov, ktorých sa predmetná liečba týka sme došli k nasledujúcim záverom. Zo žiadosti nie je jasné ako DR dospel ku konečnému číslu 135 pacientov, ako aj to, čo konkrétne DR rozumie pod pojmom „pacienti s dobrou prognózou“. V SPC lieku Vyndaqel je zároveň uvedené, že ak je pacient v triede NYHA III., rozhodnutie o tom, či začať alebo pokračovať v liečbe je na posúdení lekára. Z toho nie je zjavné, ktorí pacienti, v akom počte a v akom štádiu ochorenia budú spadať do predmetnej liečby. Okrem iného je potrebné poznamenať, že štúdia, z ktorej DR vychádza pri výpočte pacientov zahŕňala iba pacientov starších ako 60 rokov, a nie celú dospelú populáciu, pre ktorú DR úhradu žiada. V neposlednej miere, hoci je wtATTR tradične považované za zriedkavé ochorenie, súčasné štúdie, ktoré využívajú diagnostiku pomocou kostnej scintigrafie preukázali vyššiu prevalenciu tohto ochorenia predovšetkým u starších pacientov (Európsky štandard pre pacientov ≥ 75 rokov bol 4.15% u mužov, 1.03% u žien; u mužov ≥ 85 rokov až 13.9%) [11]. Na základe spomenutých skutočností hodnotíme preto odhad počtu pacientov, ktorý DR predložil za nespoľahlivý. Z toho dôvodu sme DR žiadali o dodatočné vysvetlenie hore uvedených skutočností (žiadost' o súčinnosť č.2). V odpovedi DR uviedol, že pri odhade počtu pacientov „s dobrou prognózou“ vylúčil pacientov s triedou NYHA IV a s potenciálnym onkologickým ochorením. Predložený predpoklad vylúčenia pacientov s onkologickým ochorením sme sa rozhodli neakceptovať a vytvorili sme vlastný odhad, ktorý je bližšie popísaný v kapitole 6.3.1. Zároveň máme za to, že v budúcnosti je možné predpokladať reálne navýšenie počtu pacientov s wtATTR-CM súvisiace so zvyšujúcim sa priemerným vekom dožitia populácie, ako aj z dôvodu presnejšej diagnostiky (scintigrafia) predmetného ochorenia.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1]

V súčasnosti nie sú známe konkrétne rizikové faktory pre rozvoj wtATTR-CM. Keďže ochorenie postihuje najčastejšie mužov vo veku nad 65 rokov, odborníci predpokladajú, že vek a pohlavie môžu byť jedným z hlavných rizikových faktorov tohto ochorenia [1].

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [2, 3]

wtATTR-CM je závažné, nekuratívne ochorenie, ktoré postihuje prakticky výlučne srdce. Všetci pacienti s potvrdenou wtATTR-CM si vyžadujú liečbu, ktorá spočíva v obvyklej terapii SZ v podobe podávania diuretík v kombinácii s antagonistami mineralokortikoidných receptorov; beta-blokátorov; v špecifických prípadoch u

hereditárnej ATTR v ortotopickej transplantácii pečene, eventuálne kombinovanej transplantácii srdca a pečene [2]. Bez liečby pacienti umierajú na následky SZ, pričom medián prežívania u symptomatických neliečených pacientov je 3,6 roka, pri hereditárnej forme ATTR-CM je to 2,5 roka [3].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [12, 13, 14]

ATTR-CM je závažné ochorenie vedúce k SZ so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF), ktorá môže byť sprevádzaná fibriláciou predsiení a atrioventrikulárnymi blokádami. SZ má prevažne pravostranný charakter. Medzi nekardiálne prejavy patrí syndróm karpálneho tunela, senzori-motorická alebo vegetatívna polyneuropatia, hluchota. Menej často môžu byť prítomné aj atraumatická ruptúra šľachy bicepsu, dyspnoe, závraty, poruchy srdcového rytmu či ortostatická hypotenzia [12].

ATTR-CM je najčastejšie zachytená medzi pacientami s HFpEF a výrazne zhrubnutou stenou ľavej komory, ktorá kontrastuje s absenciou voltážových kritérií hypertrofiie v EKG. Pri echokardiografii suspekciu na srdcovú amyloidózu vzbudzuje aj porucha longitudinálnej kontrakcie ľavej komory, granulárna štruktúra myokardu, prítomnosť perikardiálneho výpotku a zhrubnutie voľnej steny pravej komory a sieňového septa [13].

Štúdia monitorujúca kvalitu života pacientov s ATTR-CM preukázala, že najzásadnejšou zmenou v živote pacientov po nástupe ochorenia bol pokles pohyblivosti a vitality, ktoré im v značnej miere znemožňovali vykonávať pracovné povinnosti. Pacienti ako najčastejšie symptómy opísali problémy s pohybom, neschopnosť cvičiť, únavu, nespavosť. Ochorenie vytváralo záťaž aj pre rodiny pacientov, ktorí hlásili, že prežívali značnú úzkosť pri starostlivosti o pacientov s wtATTR-CM. Vo všeobecnosti bolo ochorenie ATTR hlásené ako vysoko stresujúce pre pacientov aj ich rodiny [14].

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [5]

Európska kardiologická spoločnosť pre ochorenia myokardu a perikardu (ESC) stanovila postupy pre diagnostiku a liečbu srdcovej amyloidózy, podľa ktorej diagnóza amyloidózy srdca by mala prebiehať v dvoch fázach: fáza podozrenia (suspektná diagnóza); fáza definitívneho stanovenia diagnózy, ktorá zahŕňa aj príslušnú typizáciu amyloidu (nevyhnutné pre zahájenie špecifickej účinnej liečby) [5].

Vo fáze podozrenia je potrebné sa zamerať na hľadanie tzv. „red flags“- varovných príznakov, ktoré môžu byť extrakardiálne a kardiálne. Prítomnosť extrakardiálnych „red flags“ spolu s kompatibilným nálezom pri kardiálnych zobrazovacích vyšetreniach (EKG, ECHO, MRI) potvrdí správnosť diagnostiky ATTR amyloidózy srdca.

- Medzi extrakardiálne varovné príznaky patria: proteinúria, makroglosia, bilaterálny syndróm karpálneho tunela v anamnéze, modriny na koži, polyneuropatia, dysautómia, hluchota, atraumatická ruptúra šľachy bicepsu, opacity v sklovci, rodinná anamnéza, cutis laxa, renálna insuficiencia, lumbálna spinálna stenóza.
- Medzi kardiálne varovné príznaky patria: hypotenzia/normotenzia u predtým hypertonika, pseudoinfarktový nález na EKG, znížená voltáž QRS nezodpovedajúca hrúbke steny ľavej komory, AV blokády, disproporcionálne zvýšené hladiny NT-proBNP k závažnosti srdcového zlyhania, perzistujúce zvýšené hladiny troponínu, granulárna echoštruktúra myokardu, prítomnosť perikardiálneho výpotku, zhrubnutie voľnej steny pravej komory, zníženie longitudinálnej funkcie v bazálnych segmentoch, abnormálna kinetika gadolína na MRI, zvýšený extracelulárny objem [5].

ESC odporúča pri stanovení diagnózy ATTR-CM sa zamerať na pacientov so zhrubnutou stenou ĽK (≥ 12 mm) a buď SZ, aortálnou stenózou, alebo prítomnosťou varovných príznakov („red flags“), a to najmä u pacientov nad 65 rokov. Zhrubnutá stena ĽK (≥ 12 mm) pri nedilatovanej ĽK je charakteristickým nálezom pri amyloidóze srdca a musí viesť k ďalším cieľovým vyšetreniam, hlavne ak je prítomná u starších pacientov so srdcovým zlyhaním so zachovanou ejekčnou frakciou, hypertrofickou kardiomyopatiou a závažnou aortálnou stenózou u pacientov

podstupujúcich implantáciu aortálnej chlopne pomocou zavádzacieho katétru (TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation).

Keďže väčšina prípadov amyloidózy srdca je AL alebo ATTR, odporúčaný diagnostický algoritmus je založený na identifikácii týchto dvoch podtypov a to vyšetrením pomeru ľahkých reťazcov kappa/lambda v sére (abnormálny je pomer $< 0,26$ alebo $> 1,65$), imunofixáciou proteínov v sére (abnormálna je prítomnosť monoklonálnych proteínov) a imunofixáciou bielkovín v moči (abnormálna je prítomnosť monoklonálnych proteínov) pre stanovenie diagnózy AL amyloidózy (99 % senzitivita) a následného vyšetrenia pomocou ^{99m}Tc -PYP, DPD alebo HMDP scintigrafie pre stanovenie diagnózy ATTR. Ak sú vyšetrenia na prítomnosť AL amyloidózy negatívne, pozitívna scintigrafia t.j. stupeň 2 alebo 3 podľa Perugini má 100 % špecificitu pre ATTR amyloidózu srdca a je dostatočná na stanovenie diagnózy. Po potvrdení diagnózy ATTR je potrebné doplnkové genetické vyšetrenie na stanovenie typu ATTR amyloidózy (ATTRv, alebo ATTRwt) u všetkých, aj starších pacientov, aby bolo možné vyšetrenie aj u ich rodinných príslušníkov na prítomnosť genetických mutácií v TTR géne [5].

V prípade negatívnych výsledkov vyšetrení ľahkých reťazcov imunoglobulínu a scintigrafie, a stále vysokom podozrení na amyloidózu je potrebné vykonať invazívne vyšetrenie – endomyokardiálnu biopsiu. Diagnostika amyloidózy srdca preto patrí do špecializovaného centra so skúsenosťami s endomyokardiálnou biopsiou. Endomyokardiálna biopsia predstavuje zlatý štandard pre stanovenie diagnózy ATTR amyloidózy srdca so skoro 100 % senzitivitou a špecificitou, ak sú vzorky odobrané z viac ako 4 segmentov a testované Congo červeňou (potvrdenie prítomnosti amyloidných depositov) [5].

Odborník A sa vyjadril, že diagnostika ochorenia sa v rámci SR riadi odporúčaniami ESC. Tzn. v prípade podozrenia na amyloidózu u pacientov s príznakmi srdcového zlyhávania alebo kardiomyopatie, sa najskôr vylúči AL amyloidóza vyšetrením krvi a moču. V prípade negatívnych vyšetrení na AL amyloidózu sa pacient odosiela na kostnú scintigrafiu. Stupeň 2 alebo 3 kostnej scintigrafie potvrdzuje diagnózu ATTR amyloidózy srdca. U pacientov s oboma negatívnymi výsledkami a vysokom podozrení na amyloidózu, alebo oboma pozitívnymi výsledkami horeuvedených vyšetrení sa vykonáva endomyokardiálna biopsia. Biopsický materiál sa posiela do ČR, pretože v SR sa histologické a imunohistochemické vyšetrenie nevykonáva. Následne sa pacient odosiela na genetické vyšetrenie, ktoré dokáže o akú formu ATTR sa jedná: hereditárna alebo divokého typu.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [5, 6]

Po stanovení diagnózy srdcovej amyloidózy (SA) existujú v súčasnosti dva prístupy v liečbe. Prvým je liečba komplikácií a komorbidít vo forme podpornej liečby u pacientov so srdcovou amyloidózou (SA), ktorá zahŕňa rôzne klinické aspekty vrátane liečby srdcového zlyhania, arytmií, porúch vedenia vzruchu, tromboembólie, či ťažkej aortálnej stenózy. Druhým je zastavenie alebo spomalenie tvorby amyloidných depositov prostredníctvom génovej terapie, stabilizátorov TTR, ako aj protilátkovej terapie na odstránenie vzniknutých amyloidných agregátov [5].

Medzinárodné odporúčania [5, 6]

ESC v postupoch z roku 2021 odporúča dva prístupy v liečbe;

- liečba komplikácií spojených so SA – keďže podávanie diuretík s MRA môžu z dôvodu ortostatickej hypotenzie vyvolať intoleranciu a betablokátory, digitalis (liečivo digoxín), ACE-I, ARB alebo ARNI nemusia byť dobre tolerované z dôvodu hypotenzie, preto sa pacienti musia selektovať na základe vhodnej liečby. Amiodarón je preferovaným liek pri srdcovej arytmií.
 - o Majú sa identifikovať pacienti vhodný na antikoagulačnú liečbu bez fibrilácie predsiení; pacienti vhodní na liečbu beta-blokátormi; pacienti profitujúci z implantácie profylaktického kardiostimulátora a zariadenia na monitorovanie invazívneho srdcového zlyhávania
- terapia modifikujúca ochorenie – transplantácia pečene/srdca pri vATTR; chemoterapia alebo autológna transplantácia kmeňových buniek pri AL; stabilizátory TTR v ATTR (tafamidis); diflunisal možno zvážiť pri wtATTR-CM v kombinácii s inhibítorom protónovej pumpy; tlmiče génovej expzie v ATTR (patisiran, inotersen, vutrisiran, TTR-LRx); génová terapia; terapia na odstránenie amyloidných agregátov (doxycycline, doxycycline-TUDCA, ECGC); protilátková terapia na odstránenie amyloidných agregátov (PRX004, NI006); kombinovaná terapia [5, 6]

- Podľa ESC pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického zlyhávania srdca z roku 2021 je tafamidis liekom voľby u pacientov s hereditárnou formou ATTRv amyloidózy srdca a ATTRwt amyloidózy srdca divokého typu a NYHA I a II na redukciiu symptómov, hospitalizácie a mortality (odporúčanie triedy I, úroveň B). Jeho použitie má byť však zvažované u pacientov s priaznivou prognózou, resp. v skorých štádiách ochorenia [6].

Klinická prax na Slovensku

Kedže Vyndaqel je jediným registrovaným liekom na liečbu wtATTR, DR predpokladá, že pre klinickú prax v liečbe wtATTR na SR bude použitá jedine symptomatická liečba, ktorá zahŕňa rôzne klinické aspekty SA vrátane liečby srdcového zlyhania, arytmií, porúch vedenia vzruchu, tromboembólie, či ťažkej aortálnej stenózy. DR zároveň uvádza, že zaradením lieku Vyndaqel 61 mg do ZKL by sa tak vyriešila nenaplnená medicínska potreba pacientov s transtyreťínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou.

Odborník A potvrdil, že v SR neexistuje žiadna iná kauzálna farmakologická liečba. Pacientom je podávaná iba symptomatická liečba srdcového zlyhávania (diuretiká).

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001) [15]

Vyndaqel

Tafamidis je selektívny stabilizátor TTR. Tafamidis sa viaže na TTR vo väzobných miestach pre tyroxín, pričom má stabilizovať tetramér a spomaľovať jeho disociáciu na monoméry, čo je proces limitujúci rýchlosť amyloidogénneho procesu.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 61 mg vo forme mäkkých kapsúl určených na perorálne podanie, pričom sa má podávať jedna kapsula jedenkrát denne. DR zároveň predpokladá dĺžku liečby 67 mesiacov, resp. 60 mesiacov/5 rokov.

Liek Vyndaqel 61 mg je bioekvivalentný lieku Vyndaqel 80 mg [15], pričom jedna tableta lieku Vyndaqel 61 mg (tafamidis) zodpovedá jednej tablete lieku Vyndaqel 80 mg (tafamidis meglumínu), ktorá bola podávaná pacientom v klinickej štúdii ATTR-ACT.

Komparátory (B0001)

V súčasnosti nie je na Slovensku hrazená žiadna špecifická terapia na liečbu wtATTR-CM. Aktuálna liečba preto predstavuje použitie štandardných liečebných režimov na liečbu srdcového zlyhávania.

Vzhľadom na nedostupnosť iných liekov hrazených špecificky na liečbu ATTR-CMwt sa pri porovnaní odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia považuje za relevantného komparátora pre liek Vyndaqel najlepšia podporná liečba (BSC).

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [15]

Liečba pacientov sa má začať pod dohľadom odborného lekára so skúsenosťami v liečbe pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula Vyndaqelu 61 mg (tafamidis) podávaná perorálne jedenkrát denne.

Podľa SPC sa má Vyndaqel začať užívať čo najskôr v priebehu ochorenia, aby klinická prospešnosť z hľadiska progresie ochorenia mohla byť evidentnejšia. Naopak, keď je kardiologické poškodenie súvisiace s amyloidom pokročilejšie, ako pri NYHA III. triede, rozhodnutie o tom, či začať alebo pokračovať v liečbe je na posúdení lekára, so skúsenosťami s liečbou pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou [15].

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [16, 17, 18]

Dňa 16. novembra 2011 Európska komisia vydala povolenie na uvedenie lieku Vyndaqel na trh platné v celej Európskej únii [16].

Európska komisia zaradila 08/11/2012 liek Vyndaqel do kategórie liekov indikovaných na liečbu ojedinelých ochorení v indikácii liečby senilnej systémovej amyloidózy. Vyndaqel 61 mg je zapísaný v Registri liekov spoločenstva na ojedinelé ochorenia pod číslom EU/1/11/717 na základe designácie platnej od 19.2.2020 pod číslom EU/3/12/1066 [17]. Označenie senilnej systémovej amyloidózy bolo v čase podania žiadosti o pridelenie statusu lieku na ojedinelé ochorenia určené pre divoký typ (wild type) ATTR [18].

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať dospelým pacientom s transtyreťínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

- Hradená 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.
- Návrh preskripčného obmedzenia: KAR (kardiológ).

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek Vyndaqel 61 mg, ktorý bol odvodený od európskej referenčnej ceny lieku bol stanovený na sumu 9 423,97 EUR. V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za liek Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly, cps mol 30x1x61 mg vo výške ■ balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■. Táto úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta.

Liek Vyndaqel v súčasnosti nie je v SR zaradený do ZKL. DR sa už v minulosti o kategorizáciu tohto lieku pokúšal 2x (v rokoch 2019, 2020), avšak pri inej indikácii a inej dávke liečiva. Konkrétne išlo o liek Vyndaqel 20 mg, mäkké kapsuly, cps mol 30x20 mg (tafamidis meglumín) na liečbu transtyreťínovej amyloidovej polyneuropatie (ATTR-PN). MZ SR v oboch prípadoch žiadost' o zaradenie lieku Vyndaqel 20 mg do ZKL zamietlo s odôvodnením, že vynaloženie finančných prostriedkov z verejného zdravotného poistenia vo výške 610 188, 00 eur na liečbu 5 pacientov liekom bez preukázaného klinického prínosu by bolo v rozpore s § 90 ods. 1 zákona. § 90 ods. 1 zákona hovorí, že kategorizácia liekov sa vykonáva tak, aby verejné prostriedky s ktorými hospodária zdravotné poisťovne postačovali na úhradu liekov a zdravotnej starostlivosti uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 05/2021 neodporúčalo úhradu lieku Vyndaqel 61 mg v predmetnej indikácii. Hlavným dôvodom bolo nepreukázanie nákladovej efektívnosti, nepreukázanie redukcie diagnostického omeškania, ako aj nejasnosti ohľadom dĺžky účinnosti liečby po jej ukončení.
- V ČR Vyndaqel 61 mg nie je v predmetnej indikácii hradený. V súčasnosti práve prebieha správne konanie vo veci hradenia.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos v redukcii celkovej mortality a počtu hospitalizácií pacientov z KV príčin, a to prostredníctvom prínosu v dĺžke celkového prežívania (OS) a poklesu pravdepodobnosti prechodu pacientov do vyšších tried NYHA (I, II, III, IV). DR zároveň predpokladá zlepšenie kvality života pacienta dosiahnutím lepšieho skóre v 6 minútovom teste chôdze a dotazníku KCCQ-OS.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečivo tafamidis preukázalo v oboch klinických štúdiách štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá a prítomnosť nežiadúcich účinkov bola porovnateľná s placebom. Pacienti užívajúci tafamidis v ATTR-ACT štúdií dosiahli štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli celková mortalita (PS HR = 0,70; p=0,0259) a mortalita z KV príčin (PS HR = 0,69; p=0.0383). Podobne, štatisticky signifikantné zlepšenie v porovnaní s placebom bolo pozorované aj v ukazovateli morbidita, ktorá bola hodnotená frekvenciou hospitalizácií z KV príčin (FCRH RRR = 0,68; p<0.001). Treba dodať, že populácia, o ktorú DR v rámci indikačného obmedzenia predmetného lieku žiada (wtATTR-CM), bola v tejto štúdií iba podskupinou pacientov (75,9%), u ktorých bola klinická účinnosť liečby preukázaná.

Post hoc analýza v LTE štúdií preukázala **klinicky významný prínos liečby v ukazovateli celková mortalita** u pacientov s **wtATTR-CM** (PS HR = 0,61; p=0,006), ako aj pacientov v **triedach NYHA I a II**

_____ Dáta sú však stále v procese monitorovania v rámci LTE štúdie a sú spojené s určitou mierou neistoty.

Klinický prínos liečby tafamidisom v ukazovateli mortalita z KV príčin

_____ Predbežná 5-ročná miera prežívania u pacientov s wtATTR bola 57,8 % s celkovým preživaním 67 mesiacov pri kontinuálnej liečbe tafamidisom a 36,3 % s celkovým preživaním 38,6 mesiacov v skupine „od placebo k tafamidisu“. Nepítomnosť kontrolnej skupiny (placebo) v predĺženej štúdií však znemožnila relevantné zhodnotenie účinnosti liečby v neskoršej fáze ochorenia, ako aj informáciu o tom dokedy je klinicky významné liečbu podávať. Spomenuté skutočnosti prinášajú značnú mieru neistoty z hľadiska identifikovania doby dokedy je predmetná liečba účinná, resp. dokedy sa má pacientovi podávať, aby jej klinický prínos bol lepší ako BSC.

Významný vplyv liečby liekom Vyndaqel bol preukázaný aj v rámci hodnotenia celkovej kvality života liečených pacientov. Pacienti v skupine tafamidis dosiahli signifikantné zlepšenie v pohybovom teste 6MWT, ako aj lepšie skóre v dotazníkoch KCCQ-OS a EQ-5D-3L. _____

_____ **kvality života u pacientov dlhodobo užívajúcich tafamidis v porovnaní so skupinou, ktorá prešla z placebo na tafamidis.**

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele úmrtnosti prostredníctvom celkového prežívania (OS - overall survival) a pravdepodobnosti prežívania (PS - probability of survival). Pre analýzy prežívania bol pre obe skupiny (tafamidis, placebo) čas „nula“ definovaný ako čas, kedy boli pacienti zaradení do ATTR-ACT štúdie, pričom transplantácia srdca, kombinovaná transplantácia srdca a pečene alebo implantácia kardiálnej mechanickej podpory „cardiac mechanical assist device“ (CMAD) sa počítali ako úmrtie. OS predstavuje čas od zaradenia do štúdie po smrť z akýchkoľvek príčin. PS definuje pravdepodobnosť prežitia v určitom čase.

Morbidity bola hodnotená ukazovateľom frekvencie hospitalizácií z KV príčin (FCRH - frequency of cardiovascular-related hospitalisations). Frekvencia hospitalizácií z KV príčin bola definovaná ako počet hospitalizácií pacienta (t.j. prijatie do nemocnice) pre KV morbiditu. Metóda porovnávala každého pacienta s každým iným pacientom v danej vetve párovým spôsobom. Párovanie prebiehalo hierarchicky, najprv vyhodnotením celkovej mortality, nasledované hodnotením frekvencie hospitalizácií z KV príčin v prípadoch, keď pacientov nebolo možné diferencovať na základe mortality.

Kvalita života bola hodnotená pomocou dotazníkov KCCQ-OS (z angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) a EQ-5D-3L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version), ako aj 6 minútovým testom chôdze (6MWT - 6-minute walk test). V všetkých testoch sa hodnotila zmena z východiskovej hodnoty (baseline) do ukončenia štúdie, pričom vyššie skóre znamenalo lepší zdravotný stav.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s transtyreťínovou amyloidózou divokého typu s kardiomyopatiou, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre predmetné ochorenie. Komparátorom v štúdiu bola v súlade s PICO použitá najlepšia podporná liečba, t.j. BSC (best supportive care). Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v Tabuľka 2. ATTR-ACT [4] a ATTR-ACT LTE [19] boli identifikované ako najrelevantnejšie klinické štúdie pre požadovanú indikáciu. DR žiadosť o kategorizáciu postavil práve na výsledkoch týchto dvoch štúdií. Štúdia ATTR-ACT LTE priamo nadväzovala na štúdiu ATTR-ACT.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT01994889	ATTR-ACT	tafamidis meglumine spolu (20mg + 80mg)	Placebo	441	02/2018
NCT02791230	ATTR-ACT LTE	tafamidis meglumine 80mg (resp. tafamidis 61 mg)	Žiadny (od placeba k tafamidisu)	353	02/2027

Zdroj: [4, 19]

Popis klinickej štúdie ATTR-ACT (1. štúdia v predloženej farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [4, 20]

- ATTR-ACT je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, 3-ramenná, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 realizovaná u 441 pacientov s hereditárnou a wild type transtyreťínovou amyloidnou kardiomyopatiou (vATTR, wtATTR).
- Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:2:2 do skupín, v ktorých dostávali tafamidis 20 mg (n=88), 80 mg (n=176) alebo placebo (n=177) denne k štandardu liečby po dobu 30 mesiacov. Trvanie obdobia liečby bolo založené na mediáne doby prežívania od stanovenia diagnózy u pacienta s TTR-CM dostupné v čase začatia štúdie. Dizajn štúdie je k dispozícii na Obrázok 1.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [4]

- Štúdia zahŕňala pacientov vo veku 18 – 90 rokov so SZ s aspoň jednou predchádzajúcou hospitalizáciou alebo SZ bez hospitalizácie s klinickými známkami srdcového zlyhania: objemové preťaženie alebo zvýšený intrakardiálny tlak, ktoré potrebovali terapiu diuretikami.
- Medzi ďalšie inklúzne kritéria patrili: NT-proBNP ≥ 600 pg/ml; echografické známky srdcového poškodenia s end-diaistolickou medzikomorovou hrúbkou septa >12 mm; 6-minútový test chôdze >100 m; prítomnosť amyloidových depozitov v tkanivovej biopsii a TTR genotypizácie a/alebo TTR prekursorový dôkaz proteínu potvrdený imunohistochemicky, scintigraficky alebo spektrometricky.
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti v NYHA IV; s primárnou AL amyloidózou; srdcovým zlyhaním inej etiológie; GFR <25 l/min/1,73 m²; AST, ALT $>2x$; predchádzajúcou transplantáciou pečene, srdca alebo implantáciou kardiálnej mechanickej podpory; predchádzajúcou liečbou tafamidisom; mBMI <600 .

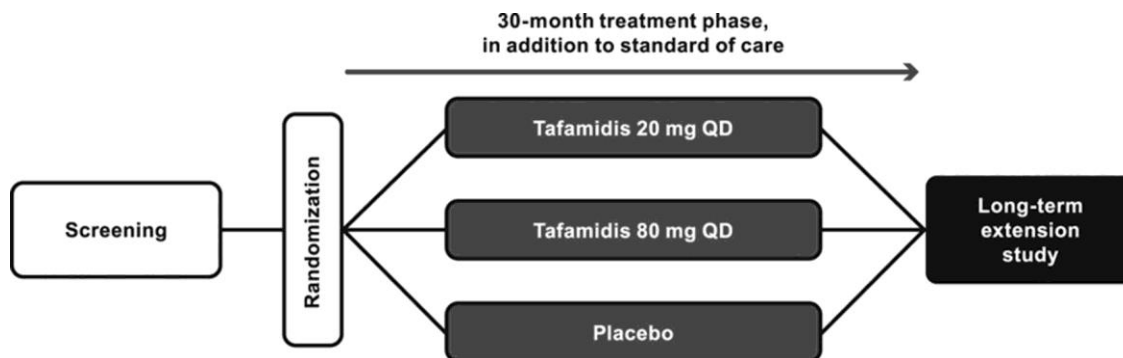
Hlavné ukazovatele štúdie [4]

- Primárnym sledovaným ukazovateľom bola analýza všetkých úmrtí (celková mortalita, OS, PS), nasledovaná frekvenciou hospitalizácií z KV (FCRH) v období od začiatku štúdie po dobu 30 mesiacov.
- Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi boli zmena z východiskovej hodnoty do 30. mesiaca v 6-minútovom teste chôdze (6MWT) a skóre v dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Total Summary (KCCQ-OS), v ktorom vyššie skóre znamená lepší zdravotný stav. Medzi sekundárne ukazovatele bola zaradená aj mortalita z KV (kardiovaskulárnych) príčin [4; 21].

Opis populácie [4]

- Medián veku pacientov bol 75 rokov a pacienti boli prevažne muži (tafamidis 91,3%; placebo 88,7%). Stratifikácia pacientov v štúdiu bola vykonaná na základe prítomnosti variantov TTR genotypov (vATTR, wtATTR) a NYHA klasifikácie (NYHA I-III). Tabuľka 3 opisuje základné charakteristiky pacientov zaradených do štúdie a randomizovaných do skupín dostávajúcich tafamidis alebo placebo. Skupiny, ktoré dostávali tafamidis (20 mg a 80 mg), boli na účely záverečných analýz zlúčené.

Obrázok 1: Dizajn klinickej štúdie ATTR-ACT



Zdroj: [20]

Tabuľka 3: Demografické charakteristiky pacientov v štúdiu ATTR-ACT

Charakteristika	Tafamidis spolu (N=264)	Placebo (N=177)
Vek - roky		
Priemer (SD)	74,5 (7,2)	74,1 (6,7)
Medián (min, max)	75 (46,88)	74 (51, 89)
Pohlavie - počet (%)		
Muži	241 (91,3)	157 (88,7)
Ženy	23 (8,7)	20 (11,3)
TTR genotyp - počet (%)		
vATTR	63 (23,9)	43 (24,3)
wtATTR	201 (76,1)	134 (75,7)

Charakteristika	Tafamidis spolu (N=264)	Placebo (N=177)
NYHA trieda - počet (%)		
NYHA I	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA II	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA III	78 (29,5)	63 (35,6)

Zdroj: [4]

Popis klinickej štúdie ATTR-ACT LTE (2. štúdia v predloženom farmako-ekonomickom rozbere; predĺženie štúdie ATTR-ACT)

Základná charakteristika štúdie [19]

- LTE ATTR-ACT je predĺžením multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, 3-ramennej, placebom kontrolovanej ATTR-ACT štúdie u pacientov s transtyreťínovou amyloidnou kardiomyopatiou (vATTR, wtATTR), trvajúcej 60 mesiacov.
- Pacienti s transtyreťínovou amyloidnou kardiomyopatiou, ktorí dokončili ATTR-ACT (po 30 mesiacoch), sa mohli zaradiť do LTE a pokračovať s rovnakou dávkou tafamidisu (n=110) alebo, ak predtým dostávali placebo (n=82), boli randomizovaní (2:1) na tafamidis meglumín 80 mg (n=54) alebo 20 mg (n=28). Všetci pacienti v LTE po zmene protokolu prešli na tafamidis 61 mg (bioekvivalentný tafamidisu meglumínu 80 mg). Medián podávania tafamidisu 80 mg a 20 mg pred prechodom na tafamidis 61 mg bol 39 mesiacov. Medián sledovania bol 58,5 mesiaca v skupine pacientov užívajúcich kontinuálne tafamidis (n=176) a 57,1 mesiaca v skupine pacientov s placebom, ktorí prešli na tafamidis (n=177). Dizajn štúdie je k dispozícii na Obrázok 2.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [4, 19]

- Kritériá pre zaradenie boli vek 18 rokov a viac. Kohortu A tvorili pacienti, ktorí úspešne ukončili štúdiu ATTR-ACT po 30 mesiacoch. Kohortu B tvorili pacienti, ktorým bola diagnostikovaná ATTR-CM (vATTR; wtATTR) a neboli predtým zaradení do štúdie ATTR-ACT [22].
- Medzi exklúzne kritériá patrili transplantácia pečene a/alebo srdca, implantácia CMAD [22].
- Pacienti kohorty A liečení tafamidisom pokračovali v rovnakej dávke tafamidisu akú dostávali v ATTR-ACT štúdii (80 mg alebo 20 mg). Pacienti užívajúci placebo boli randomizovaní tak, aby dostali buď tafamidis meglumín 80 mg alebo 20 mg (v pomere 2:1; stratifikované podľa genotypu [vATTR a wtATTR]). Pacienti kohorty B dostávali tafamidis 61 mg, príp. tafamidis meglumín 80 mg.

Hlavné ukazovatele štúdie [19]

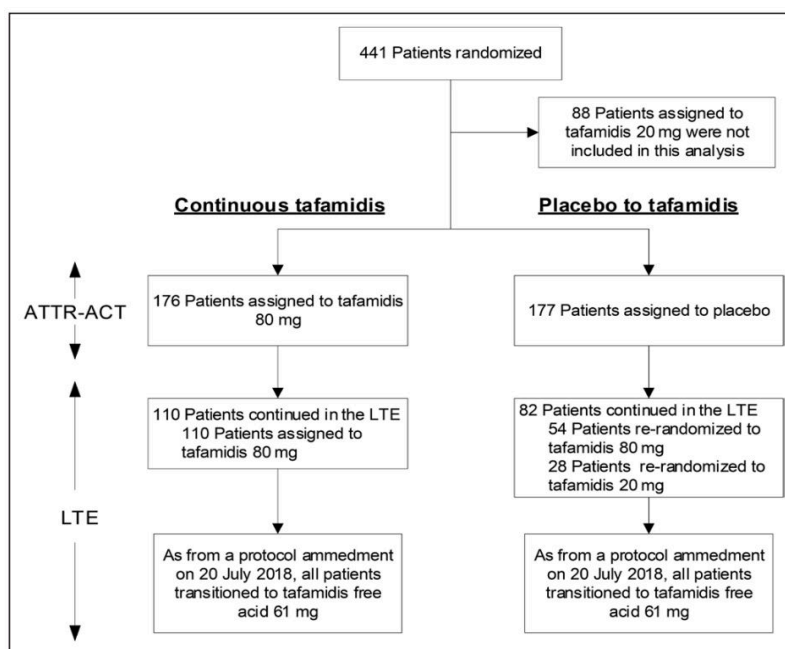
- Primárnym ukazovateľom štúdie bolo hodnotenie bezpečnosti a prítomnosti nežiadúcich účinkov (TEAE) súvisiacich s predmetnou liečbou a hodnotenie celkovej mortality. Následne sa hodnotila aj mortalita z KV príčin u pacientov liečených tafamidisom 80 mg v ATTR-ACT, ktorí pokračovali v LTE, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali v ATTR-ACT placebo s prechodom na tafamidis v LTE. Rameno tafamidis 20 mg z ATTR-ACT bolo vylúčené z analýzy. Celková mortalita bola hodnotená Coxovým modelom proporcionálnych rizík podľa genotypu (vATTR a wtATTR) a podľa základnej klasifikácie NYHA (NYHA I alebo II a NYHA III).

Opis populácie [19]

- Kohorta A – totožná s opisom populácie v štúdii ATTR-ACT, ktorá dostávala tafamidis 80 mg. Pacienti liečení tafamidisom 80 mg vs. placebo boli prevažne muži (89,8% vs. 88,7%), bielej pleti (77,3% vs. 82,5%), o trochu starší (median 76 vs. 74 rokov), pričom väčšina pacientov mala wtATTR (75,9%), s 24,1% vATTR u ktorých dominovala Val122Ile mutácia.

Kohorta B – informácie nie sú verejne dostupné; nie je potrebná pre účely tohto hodnotenia

Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie ATTR-ACT a LTE ATTR-ACT



Zdroj: [19]

Čas analýzy dát

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 58,5 mesačnom mediáne sledovania.
- V hodnotení NICE (05/2021) sú k dispozícii aj výsledky, ktoré neboli publikované v nosných štúdiách predložených DR [23].
- V rámci štúdie LTE ATTR-ACT boli doposiaľ publikované len dáta do 20. Marca 2020 (cut off data) [19]. Vzhľadom na to, že štúdia stále prebieha a jej ukončenie je plánované na 02/2027 [22], vyzvali sme DR, aby poskytol NIHO dodatočné dáta v rámci predmetnej štúdie. Vzhľadom na to, že niektoré z poskytnutých dát ešte neboli publikované, akceptovali sme požiadavku DR, aby boli tieto údaje vo verejnej časti dokumentu vyčiernené.

4.2.3. Výsledky štúdií ATTR-ACT a LTE ATTR-ACT

Mortalita (D0001) [4]

Liečba liekom Vyndaqel (spolu, 80 mg + 20 mg) počas 30 mesiacov trvania ATTR-ACT štúdie viedla k redukcii celkovej mortality o 30 % [PS HR = 0,70; 95% CI (0,51 – 0,96); p=0,0259], ako aj k redukcii mortality z KV príčin o 31% [PS HR = 0,69; 95% CI (0,4 – 0,98); p=0,0383] v porovnaní s placebom. Počas trvania štúdie však pacienti nedosiahli medián dĺžky prežívania. Po dlhšej expozícii pacientov liečbe v LTE ATTR-ACT štúdií (cca 60 mesiacov) došlo k signifikantnému 41 % [PS HR = 0,59; 95% CI (0,44 – 0,79); p<0,001] zníženiu rizika celkovej mortality, a k [redacted] mortality z KV príčin [redacted] u pacientov s kontinuálnou liečbou liekom Vyndaqel v porovnaní s tými, ktorí najskôr dostávali placebo a následne prešli na liečbu tafamidisom. Medián celkového prežívania bol 35,8 mesiacov [OS = 35,8; 95% CI (29,7 – 41,1)] v skupine „od placeba k tafamidisu“, zatiaľ čo medián prežívania v skupine s kontinuálnou liečbou tafamidisom bol 67,0 [OS = 67,0 mesiacov; 95% CI (47,0 až nedosiahnuté)]. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke (Tabuľka 4).

Post hoc analýzy v LTE ATTR-ACT štúdií pre jednotlivé podskupiny (genotyp; NYHA klasifikácia) preukázali, že u pacientov s kontinuálnou liečbou liečivom tafamidis došlo u pacientov v podskupine wtATTR k 39 % [PS HR = 0,61; 95% CI (0,43 – 0,87); p=0,006] zníženiu rizika celkovej mortality a k [redacted] mortality z KV príčin v porovnaní so skupinou „od placeba k tafamidisu“. Predbežná 5-ročná miera prežívania bola u pacientov s wtATTR 57,8 % s celkovým prežívaním 67 mesiacov [OS=67,0; 95% CI (54,4 – N/E)] pri kontinuálnej liečbe tafamidisom a 36,3 % s celkovým prežívaním 38,6 mesiacov [OS=38,6; 95% CI (34,1 – 47,1)] v skupine „od placeba k tafamidisu“. Podobne došlo k 44 % [PS HR = 0,56; 95% CI (0,38 – 0,82; p=0,003)] redukcii celkovej mortality u pacientov s východiskovou triedou NYHA I + II, a k 35 % [PS HR = 0,65; 95% CI (0,41 – 1,01;

p=0,06] redukcii celkovej mortality v triede NYHA III u pacientov s kontinuálnym tafamidisom v porovnaní so skupinou „od placeba k tafamidisu“. Mortalita z KV príčin u pacientov s pokračujúcou liečbou tafamidisom v triede NYHA I a II [redacted] a v triede NYHA III o [redacted] v porovnaní so skupinou od placeba k tafamidiu. Predbežná 5-ročná miera prežívania u pacientov s východiskovou triedou NYHA I alebo II bola 61,4 % s celkovým preživaním 67 mesiacov [OS=67,0; 95% CI (67,0 – N/E)] pri kontinuálnej liečbe tafamidisom a 40,3 % s celkovým preživaním 46,9 mesiacov [OS=46,9; 95% CI (36,7 – N/E)] v skupine „od placeba k tafamidisu“. U pacientov s východiskovou triedou NYHA III bola predbežná 5-ročná miera prežívania 35,0 % s celkovým preživaním 28,1 mesiacov [OS=28,1; 95% CI (18,8 – 41,7)] pri kontinuálnej liečbe tafamidisom a 18,0 % s celkovým preživaním 24,1 mesiacov [OS=24,1; 95% CI (19,1 – 30,1)] v skupine „od placeba k tafamidisu“. Pri hodnotení klinického ukazovateľa mortalita boli v klinickej štúdii LTE zahrnuté aj dáta mortality pacientov z ATTR-ACT štúdie, pričom nie všetci pacienti, ktorí ukončili štúdiu ATTR-ACT pokračovali v kontinuálnej liečbe v LTE štúdii (pozri Obrázok 2). Podrobnosti o výsledkoch v rámci post-hoc analýzy podskupín pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke (Tabuľka 5).

Tabuľka 4: Výsledky klinických štúdií ATTR-ACT a LTE ATTR-ACT v ukazovateli mortalita.

	ATTR-ACT		ATTR-ACT + LTE ATTR-ACT	
	Tafamidis spolu (n=264)	Placebo (n=177)	Pokračujúci tafamidis (n=176)	Od placeba k tafamidisu (n=177)
Čas analýzy	30 mesiacov		58,5 mesiaca*	57,1 mesiaca*
počet živých pacientov n (%)	186 (70,5)	101 (57,1)	-	-
počet udalostí n (%)	78 (29,5)	76 (42,9)	79 (44,9)	111 (62,7)
OS, median (95% CI) mesiace	-	-	67,0 (47,0 – N/E)	35,8 (29,7 – 41,1)
5-ročná miera prežívania PS	-	-	0,532	0,324
PS HR (95% CI, p)	0,70 (0,51 – 0,96; p=0,0259)		0,59 (0,44 – 0,79; p<0,001)	
počet udalostí z KV príčin n (%)	64 (24,2)	63 (35,6)	-	-
mortalita z KV príčin HR (95% CI, p)	0,69 (0,4 – 0,98; p=0,0383)			

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [4, 21, 23]

Tabuľka 5: Výsledky post-hoc analýzy podskupín štúdie LTE ATTR-ACT v ukazovateli mortalita.

	wtATTR		NYHA I+II		NYHA III	
	Pokračujúci tafamidis (n=134)	Od placeba k tafamidisu (n=134)	Pokračujúci tafamidis (n=121)	Od placeba k tafamidisu (n=114)	Pokračujúci tafamidis (n=55)	Od placeba k tafamidisu (n=63)
Čas analýzy, mesiac*	58,3	57,5	58,5	57,4	57,8	55,8
počet udalostí n (%)	54 (40,3)	80 (59,7)	45 (37,2)	61 (53,5)	34 (61,8)	50 (79,4)
OS, median (95% CI) mesiac	67,0 (54,4 – N/E)	38,6 (34,1 – 47,1)	67,0 (67,0 – N/E)	46,9 (36,7 – N/E)	28,1 (18,8 – 41,7)	24,1 (19,1 – 30,1)
5-ročná miera prežívania PS	0,578	0,363	0,614	0,403	0,350	0,180
PS HR (95% CI, p)	0,61 (0,43 – 0,87; p=0,006)		0,56 (0,38 – 0,82; p=0,003)		0,65 (0,41 – 1,01; p=0,06)	
počet udalostí z KV príčin n (%)	-	-	-	-	-	-
mortalita z KV príčin HR (95% CI, p)						

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [19]

Po výzve o doplnení novších údajov z LTE štúdie DR predložil analýzy vplyvu liečby na celkovú mortalitu pre jednotlivé triedy NYHA I, II a III s cut-offom k 1. Augustu 2021. Predložené analýzy dokazujú, že po 5 rokoch

sledovania liečba tafamidisom [redacted] prežívanie pacientov s ATTR kardiomyopatiou. Posledná priebežná analýza dokázala [redacted] pacientov stratifikovaných podľa NYHA triedy, [redacted] [24].

- NYHA I/II: [redacted].
- NYHA III: [redacted].

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Liečba liečivom tafamidis počas 30 mesiacov trvania ATTR-ACT štúdie mala významný vplyv ($p < 0.001$) na zníženie počtu hospitalizácií z KV príčin. Vplyvom liečby došlo k 32 % (FCRH RRR = 0,68; 95%CI 0,56 – 0,81) poklesu počtu hospitalizácií z KV príčin v porovnaní s placebo. Počet pacientov hospitalizovaných za rok v tafamidis skupine bol 0,48; v placebo skupine 0,70. V rámci LTE štúdie bolo z KV príčin hospitalizovaných [redacted] pacientov v skupine pokračujúcej v liečbe tafamidisom a [redacted] pacientov v skupine od placeba k tafamidisu. Celkový počet hospitalizácií z KV príčin bol v skupine pokračujúci tafamidis [redacted] a v skupine pacientov od placeba k tafamidisu [redacted]. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výsledok klinickej štúdie ATTR-ACT v ukazovateli morbidita.

	ATTR-ACT		LTE ATTR-ACT	
	Tafamidis spolu (n=264)	Placebo (n=177)	Pokračujúci tafamidis (n=[redacted])	Od placeba k tafamidisu (n=[redacted])
Čas analýzy	30 mesiacov		30 mesiacov	
počet pacientov s hospitalizáciou z KV príčin, n (%)	138 (52,3)	107 (60,5)	[redacted]	[redacted]
FCRH*, počet pacientov/rok	0,48	0,70	[redacted]	[redacted]
FCRH* RRR (95% CI, p)	0,68 (0,56 – 0,81; $p < 0.001$)		-	

* FCRH - Frekvencia hospitalizácií z KV príčin

Zdroj: [19, 23]

Kvalita života (D0012, D0013) [4, 25]

Kvalita života bola meraná od začiatku štúdie ATTR-ACT po dobu 30 dní. V štúdiu bola hodnotená zmena vo všeobecnej kvalite života prostredníctvom dotazníka KCCQ-OS, EQ-5D-3L a 6 minútovým testom chôdze. Prvý významný rozdiel medzi skupinami (tafamidis 80 mg vs. placebo) bol pozorovaný už po 6 mesiacoch pri 6MWT ($p=0,0240$) a KCCQ-OS ($p=0,0273$) [4, 21] a po 18 mesiacoch pri EQ-5D-3L ($p=0.0006$) [25]. Výsledky boli nasledovné a sú uvedené nižšie v Tabuľka 7:

- 6-minútový test chôdze - zmena oproti východiskovej hodnote (priemer LS [95 % CI]): 75,68 m [57,56; 93,80]; $p < 0.0001$.
- Dotazník KCCQ-OS - zmena vo všeobecnej kvalite života oproti východiskovej hodnote (priemer LS [95 % CI]): 13,65 [9,48; 17,83]; $p < 0.0001$.
- Dotazník EQ-5D-3L - zmena vo všeobecnej kvalite života oproti východiskovej hodnote (priemer LS [95 % CI]): 0,09 [0,05; 0,12]; $p < 0.0001$. Signifikantný rozdiel bol prvý krát pozorovaný už v 18. mesiaci ($p=0.0006$) a zotrval signifikantný až do 30. mesiaca [25].

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ATTR-ACT pre 6MWT, KCCQ-OS, EQ-5D-3L a zložkové doménové skóre

Koncové ukazovatele	Východiskový priemer (SD)		Zmena oproti východiskovej hodnote v 30. mesiaci, LS priemer (SE)		Rozdiel medzi liečbou a placebom LS priemer (95 % CI)	p-hodnota
	Tafamidis spolu (n=264)	Placebo (n=177)	Tafamidis spolu	Placebo		
6MWT* (metre)	350,55 (121,30)	353,26 (125,98)	-54,87 (5,07)	-130,55 (9,80)	75,68 (57,56; 93,80)	p< 0,0001
KCCQ-OS*	67,27 (21,36)	65,90 (21,74)	-7,16 (1,42)	-20,81 (1,97)	13,65 (9,48; 17,83)	p< 0,0001
EQ-5D-3L* Index skóre	0,80 (0,16)	0,80 (0,15)	-0,05 (0,011)	-0,14 (0,019)	0,09 (0,05; 0,12)	p< 0,0001

* Vyššie hodnoty indikujú lepší zdravotný stav.

Zdroj: [4, 25, 19]

6MWT = 6-minútový test chôdze;

KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary;

EQ-5D-3L = European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version

LS = metóda najmenších štvorcov

Vplyv liečby tafamidisom 80/61mg na celkovú kvalitu života QoL bol hodnotený aj v rámci LTE štúdie prostredníctvom dotazníka KCCQ-OS. Po 60 mesiacoch (5 rokoch) liečby tafamidisom, pacienti kontinuálne užívajúci tafamidis mali [redacted] v KCCQ skóre ako pacienti, ktorí prešli z placebo na tafamidis po 30 mesiacoch liečby (KCCQ-OS skóre v ATTR-ACT štúdie). Zmena vo všeobecnej kvalite života oproti východiskovej hodnote (KCCQ-OS skóre dosiahnuté v ATTR-ACT štúdie): priemer LS [95 % CI]: [redacted] [26]. Výsledky sú znázornené v tabuľke (Tabuľka 8).

Tabuľka 8 : Zmena vo všeobecnej kvalite života hodnotená KCCQ-OS hodnotená po 60 mesiacoch liečby

	Pokračujúci tafamidis (80/61mg)	Od placebo k tafamidisu
Po 60 mesiacoch liečby - 30 mesiacov v ATTR-ACT štúdií a 30 mesiacov v LTE ATTR-ACT štúdií		
Počet pacientov, n	[redacted]	[redacted]
KCCQ-OS skóre, priemer (SD)	[redacted]	[redacted]
Zmena oproti východiskovej hodnote z ATTR-ACT štúdie, LS priemer (SE)	[redacted]	[redacted]
Rozdiel medzi skupinami, LS priemer (95 % CI), p	[redacted]	

Zdroj: [26]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť tafamidisu v porovnaní s placebom bola hodnotená na základe klinických štúdií ATTR-ACT a LTE ATTR-ACT, ktoré sú bližšie popísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (ATTR-ACT štúdia hodnotila 441 pacientov; LTE ATTR-ACT štúdia hodnotila 164 pacientov, ktorí prešli z tafamidisu meglutinu 80 mg na tafamidis 61 mg).

4.3.3. Výsledky tafamidisu spolu (80 mg + 20 mg) v porovnaní s placebo

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Frekvencia nežiaducich udalostí u pacientov liečených tafamidisom meglumínom (spolu 80+20 mg) bola vo všeobecnosti podobná a porovnateľná s placebom, pričom celková tolerovateľnosť liečiva bola relatívne dobrá. Bezpečnostné údaje pri prechode z 80 mg tafamidisu meglumínu na 61 mg tafamidisu boli hodnotené v LTE ATTR-ACT štúdií [19]. Podrobnosti ohľadom hodnotených nežiadúcich účinkov uvádzame nižšie:

- V ramene tafamidisu malo 98,5% pacientov nežiadúci účinok (260/264), pri placebe 98,9% (175/177) [4].
- Frekvencia závažných nežiadúcich účinkov (stupeň 3 a viac) bola 75,4% v skupine tafamidisu a 79,1% v skupine placebo [4].
- V ATTR-ACT štúdií bolo hlásených 144 úmrtí pri 30-mesačnom hodnotení vitálneho stavu; 72 (40,7 %) úmrtí bolo v skupine s placebom a 72 (27,3%) v skupine s tafamidisom [4].
- Nepriaznivé udalosti, ktoré sa objavili počas liečby, boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné a trvalé vysadenie tafamidisu alebo placebo ako výsledok nežiaducich udalostí bol menej časté v skupine s tafamidisom (21,2) ako v skupine s placebom (28,8). Zníženie dávky súvisiace s nežiaducimi účinkami bolo zriedkavé (dvaja pacienti užívajúci tafamidis [0,8 %] a štyria pacienti, ktorí dostávali placebo [2,3 %]) [4]. Medzi najčastejšie hlásené TEAE zo všetkých príčin (≥ 10 %) boli srdcové zlyhanie, pád, dyspnoe, fibrilácia predsiení, závrat, periférny edém, únava, závrat, zápcha, kongestívne srdcové zlyhanie, kašeľ, bolesť v končatine, nevoľnosť a infekcie močových ciest (UTI). Dyspnoe, závrat, nevoľnosť a infekcie močových ciest (UTI) boli častejšie pozorované v skupine s placebom [4, 21].

Výskyt a typ nežiadúcich účinkov v LTE štúdií bol podobný alebo menší ako v predchádzajúcej ATTR-ACT štúdií, kde sa porovnávali tafamidis spolu vs. placebo [19]. Prehľad výskytu a typu nežiadúcich účinkov v štúdií ATTR-ACT je k dispozícii v tabuľkách nižšie [Tabuľka 9; Tabuľka 10]. Špecifikácia nežiadúcich účinkov zo štúdie LTE je znázornená v

- Tabuľka 11.

Tabuľka 9: Prehľad výskytu nežiadúcich účinkov v štúdiu ATTR-ACT

	Tafamidis spolu (n=264) n (%)	Placebo (n=177) n (%)
Počet TEAE*	3174	2463
Pacienti s TEAE ≥ 1	260 (98.5)	175 (98.9)
Pacienti s SAE* ≥ 1 vzniknutým pri liečbe	199 (75.4)	140 (79.1)
Pacienti so závažnou TEAE ≥ 1	164 (62.1)	114 (64.4)
Pacienti, ktorí prerušili liečbu z dôvodu TEAE	56 (21.2)	51 (28.8)
Pacienti, ktorým bola znížená dávka v dôsledku TEAE	2 (0.8)	4 (2.3)
Pacienti s dočasným prerušením liečby v dôsledku TEAE	53 (20.1)	46 (26.0)

* TEAE označuje nežiaducu udalosť súvisiacu s liečbou

SAE označuje vážnu nežiaducu udalosť

Zdroj: [4]

Tabuľka 10: Špecifikácia nežiadúcich účinkov zaznamenaných v klinickej štúdiu ATTR-ACT

	Tafamidis spolu (n=264) n (%)	Placebo (n=177) n (%)
Najčastejšie hlásené TEAE zo všetkých príčin ($\geq 10\%$ v akejkoľvek liečebnej skupine)		
Srdcové zlyhanie	76 (28.8)	60 (33.9)
Pád	70 (26.5)	41 (23.2)
Fibrilácia predsiení	51 (19.3)	33 (18.6)
Dyspnoe	50 (18.9)	54 (30.5)
Periférny edém	47 (17.8)	31 (17.5)
Únava	45 (17.0)	33 (18.6)
Závrat	42 (15.9)	37 (20.9)
Zápcha	40 (15.2)	30 (16.9)
Kongestívne srdcové zlyhanie	39 (14.8)	33 (18.6)
Kašeľ	37 (14.0)	30 (16.9)
Bolesť v končatine	33 (12.5)	20 (11.3)
Nevôľnosť	29 (11.0)	36 (20.3)
Infekcia močových ciest (UTI)	25 (9.5)	27 (15.3)

Zdroj: [21]

Tabuľka 11: Špecifikácia nežiadúcich účinkov zaznamenaných v klinickej štúdiu LTE ATTR-ACT

Nežiadúce účinky ($\geq 10\%$), n (%)	Tafamidis 80/61 mg (n=164)	Nežiadúce účinky ($\geq 10\%$), n (%)	Tafamidis 80/61 mg (n=164)
Všetky nežiadúce účinky	158 (96.3)	Všeobecné poruchy	75 (45.7)
Ochorenia srdca	106 (64.6)	Periférny edém	106 (64.6)
Srdcové zlyhanie	32 (19.5)	Únava	21 (12.8)
Fibrilácia siení	31 (18.9)	Poruchy nervového systému	72 (43.9)
Infekcie	93 (56.7)	Závraty	25 (15.2)
Pneumónia	24 (14.6)	Metabolické poruchy a poruchy výživy	72 (43.9)

Celulitída	20 (12.2)	Dna	18 (11.0)
Respiračné, hrudné a mediastinálne poruchy	83 (50.6)	Hypokaliémia	17 (10.4)
Pleurálny výpotok	31 (18.9)	Poruchy pohybového systému a spojivového tkaniva	71 (43.3)
Dyspnoe	29 (17.7)	Boleť v končatine	18 (11.0)
Kašeľ	28 (17.1)	Artralgia	17 (10.4)
Zápal, otrava a procedurálne komplikácie	79 (48.2)	Poruchy obličiek a močových ciest	63 (38.4)
Pád	51 (31.1)	Akútny zápal obličiek	31 (18.9)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	78 (47.6)	Poškodenia kože a podkožného tkaniva	59 (36.0)
Zápcha	21 (12.8)		
Nevoľnosť	17 (10.4)		

Zdroj: [19]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [18, 22]

Liek Vyndaqel sa podáva perorálne a liečba sa má začať a vykonávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s touto chorobou. Ohľadom predávkovania boli zaznamenané minimálne klinické skúsenosti. Počas klinických skúšaní dvaja pacienti s diagnostikovanou ATTR-CM neúmyselne užili jednu 160 mg dávku tafamidis meglumínu bez toho, aby došlo k akýmkoľvek asociovaným nežiaducim udalostiam. Najvyššia dávka tafamidis meglumínu podávaná zdravým dobrovoľníkom v klinickom skúšaní bola 480 mg ako jednorazová dávka. Pri tejto dávke bol hlásený jeden nežiaduci účinok súvisiaci s liečbou, mierne hordeolum. U starších pacientov (≥ 65 rokov) nebola potrebná žiadna úprava dávkovania. Podobne to bolo aj u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Údaje u pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší alebo rovný 30 ml/min) sú obmedzené, keďže sa neuskutočnili štúdie s tafamidisom a odporúča sa postupovať s opatrnosťou.

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba liekom Vyndaqel (80 mg + 20 mg) preukázala v ATTR-ACT štúdií štatisticky významné a klinicky relevantné výsledky, pričom celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá a porovnateľná s placebom. Pacienti, ktorým bol podávaný liek Vyndaqel dosiahli štatisticky významne zlepšenie v ukazovateli celková mortalita (PS HR = 0,70; $p=0,0259$) a mortalita z KV príčin (PS HR = 0,69; $p=0,0383$), ako aj v ukazovateli morbidita hodnoteným frekvenciou hospitalizácií z KV príčin (FCRH RRR = 0,68; $p<0,001$) v porovnaní s placebom. Počas trvania štúdie však pacienti nedosiahli medián dĺžky prežívania. Nadväzujúca LTE ATTR-ACT štúdia (cca 60 mesiacov) [REDACTED]

mortality z KV príčin [REDACTED] u pacientov s kontinuálnou liečbou liekom Vyndaqel v porovnaní so skupinou, ktorá prešla z placebo na tafamidis.

Post hoc analýza dát z longitudinálnej štúdie LTE ATTR-ACT preukázala klinicky významný prínos liečby liečivom tafamidis, ktorý viedol k 39% redukcii celkovej mortality (PS HR = 0,61; $p=0,006$) u pacientov s wtATTR-CM, k [REDACTED] celkovej mortality u pacientov v triede NYHA I a II [REDACTED] a k [REDACTED] celkovej mortality v triede NYHA III [REDACTED] oproti skupine, ktorá prešla z placebo na tafamidis. Klinický prínos liečby tafamidisom

v ukazovateli mortalita z KV príčin [REDAKOVANÉ] pre triedu NYHA I a II [REDAKOVANÉ]. Pre Triedu NYHA III [REDAKOVANÉ].

Predbežná 5-ročná miera prežívania u pacientov s wtATTR bola 57,8 % s celkovým prežívaním 67 mesiacov pri kontinuálnej liečbe tafamidisom a 36,3 % s celkovým prežívaním 38,6 mesiacov v skupine „od placebo k tafamidisu“. V LTE štúdiu pri hodnotení ukazovateľov mortalita a morbidita boli zahrnutí aj pacienti, ktorí síce ATTR-ACT štúdiu ukončili, ale v LTE štúdiu na následnú liečbu neprešli (v tafamidis ramene prešlo na liečbu 62,5% pacientov, v placebo ramene iba 46% pacientov). Tento prístup považujeme za konzervatívny (znevýhodňuje placebo skupinu voči liečbe), a preto sme sa ho rozhodli v hodnotení akceptovať. Na základe hore uvedeného máme za to, že klinický prínos lieku Vyndaqel bol u pacientov s wtATTR-CM preukázaný, avšak predovšetkým pre pacientov v triedach NYHA I a NYHA II. Posledné analýzy účinnosti liečby pre triedu NYHA III (cut-off 1. August 2021) [REDAKOVANÉ].

Kvalita života hodnotená pomocou dotazníkov KCCQ-OS, EQ-5D-3L a 6 minútovým testom chôdze medzi skupinami preukázala, že po 30 mesiacoch liečby liečivom tafamidis došlo k signifikantne nižšiemu poklesu prejdenej vzdialenosti v 6-minútovom teste chôdze (6MWT) ($p < 0,001$), ako aj nižšiemu poklesu v KCCQ-OS a EQ-5D-3L skóre ($p < 0,0001$) v porovnaní s placebom, čo významne prispelo k zlepšeniu kvality života pacientov liečených tafamidisom. Dáta z LTE štúdie pri 60 mesačnom sledovaní účinnosti liečby na kvalitu života prostredníctvom KCCQ-OS dotazníku potvrdili [REDAKOVANÉ] kvality života u pacientov dlhodobo užívajúcich tafamidis v porovnaní so skupinou, ktorá prešla z placebo na tafamidis.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia ATTR-ACT

Randomizovanú, dvojito zaslepenú, 3-ramennú, placebom kontrolovanú ATTR-ACT štúdiu považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu liečby tafamidis u pacientov s wtATTR-CM. Kvalita dôkazu je vysoká. NICE konštatoval, že ATTR-ACT štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym rizikom skreslenia v rôznych hodnotených doménach. NICE zároveň skonštatoval, že kohorta v klinickom testovaní (264 a 177; skupina s tafamidisom a placebom) bola dostatočne veľká vzhľadom na zriedkavý výskyt ochorenia. Okrem toho boli výsledky hlásené pacientmi zachytené dvoma rôznymi nástrojmi: a to nástroj špecifickým pre kardiomyopatiu KCCQ-OS a tiež EQ-5D-3L, ktoré priamo odrážali účinnosť liečby spojenú s tafamidisom.

Klinická štúdia LTE ATTR-ACT

Za veľký nedostatok považujeme dizajn štúdie, a to v prvom rade zahrnutie pacientov z ATTR-ACT štúdie do hodnotenia klinického ukazovateľa mortalita v LTE štúdiu. Išlo konkrétne o pacientov, ktorí síce ATTR-ACT štúdiu ukončili, ale v LTE štúdiu na následnú liečbu neprešli. Reálne v LTE štúdiu pokračovalo s liečbou tafamidisu 110 pacientov zo 176 (62,5% pacientov, ktorí ukončili ATTR-ACT štúdiu), kým z placebo ramena prešlo na liečbu tafamidisom iba 87 pacientov zo 177 (46% pacientov, ktorí ukončili ATTR-ACT štúdiu). Vo výpočtoch pre ukazovateľ mortalita však boli zahrnutí všetci pacienti, teda aj tí, ktorí na liečbu v LTE štúdiu neprešli [19]. Tento prístup by mohol potenciálne viesť k znevýhodneniu skupiny od placebo k tafamidisu voči skupine pokračujúcej v liečbe tafamidisom. V štúdiu nie je uvedené ako boli pacienti čo v štúdiu nepokračovali v konečnom hodnotení ukazovateľa mortalita posudzovaní, ako aj to z akého dôvodu v štúdiu nepokračovali. Nakoniec sme sa rozhodli tento prístup akceptovať a hodnotíme ho ako konzervatívny.

Za nedostatok považujeme neprítomnosť kontrolnej skupiny (placebo) v LTE štúdiu, čo znemožňuje relevantné zhodnotenie účinnosti liečby ak je liečba podávaná v neskoršej fáze ochorenia („od placebo k tafamidisu“ vs placebo). Zároveň, nie je zjavné dokedy je klinicky významné liečbu podávať. Spomínané skutočnosti prinášajú čiastočnú mieru neistoty do výsledkov hodnotiacich vplyv liečby tafamidisu na mortalitu pacientov.

Externá validita

Klinická štúdia ATTR-ACT

Externú validitu prvej štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Za dostatočné považujeme zahrnutie pacientov vo veku 18 – 90 rokov so SZ s

aspoň jednou predchádzajúcou hospitalizáciou alebo SZ bez hospitalizácie s klinickými známami srdcového zlyhania do štúdie, čo je v súlade s požadovanou indikáciou a slovenskou klinickou praxou.

Hoci v predmetnej štúdií bol preukázaný klinický prínos liečby tafamidisom v triede NYHA I a II, na základe predložených analýz nie je zrejmé, aká časť pacientov s wtATTR-CM tvorila spomínanú podskupinu NYHA I a II v post-hoc analýze, čo prináša vysokú mieru neistoty do hodnotenia účinnosti liečby (interakcia medzi liečbou a genotypom v štúdií nebola potvrdená) v predmetnej indikácii, ktorú DR žiada [4]. V predloženej štúdií taktiež nebol preukázaný štatisticky významný prínos liečby tafamidisom pre triedu NYHA III. DR v žiadosti bližšie nešpecifikuje, pre ktorú triedu NYHA kategorizáciu predmetného lieku žiada, z toho predpokladáme, že pre všetky triedy NYHA.

DR v SR zároveň nepredpokladá potvrdenie diagnózy wtATTR-CM prostredníctvom scintigrafického vyšetrenia, čo predstavuje značné riziko z hľadiska účinnosti liečby tafamidisom, keďže správna a včasná diagnostika wtATTR-CM je v tomto ohľade kľúčová a vychádza z biologickej podstaty predmetnej technológie.

Klinická štúdia LTE ATTR-ACT

Externú validitu druhej klinickej štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Predkladaná klinická štúdia priniesla informácie hlavne ohľadom bezpečnosti a účinnosti liečby tafamidisom z dlhodobejšej perspektívy (cca 60 mesiacov), pričom preukázala významný prínos v redukcii celkovej mortality, ako aj mortality z KV príčin u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe tafamidisom v porovnaní so skupinou, ktorá prešla z placebo na tafamidis. Štúdia zároveň poskytla chýbajúce informácie ohľadom bezpečnosti liečiva tafamidis 61 mg, ktorý je predmetom žiadosti. Výskyt a typ nežiadúcich účinkov bol porovnateľný alebo nižší ako v skupine tafamidis (80 mg + 20 mg) alebo placebo hodnotených v štúdií ATTR-ACT [19].

Podobne ako v klinickej štúdií ATTR-ACT pri hodnotení účinnosti liečby pre jednotlivé podskupiny (genotyp a NYHA klasifikácia) v ukazovateli mortalita a morbidita, nie je známe koľko pacientov s wtATTR-CM tvorilo jednotlivé triedy NYHA. Z toho dôvodu sme vyzvali DR pre doplnenie údajov v rámci predmetnej podskupiny, tj. žiadali sme doplnenie údajov o vplyve liečby tafamidisom na celkovú mortalitu a mortalitu z KV príčin pre podskupinu pacientov s wtATTR-CM v triedach NYHA I, II a III, ktorá je predmetom žiadosti. DR informácie neposkytol s odôvodnením, že údaje k dispozícii nemá z dôvodu malej veľkosti vzorky (podskupina z podskupiny). Napriek uvedenému sme sa rozhodli výsledky z LTE štúdie hodnotiace vplyv liečby na celkovú mortalitu a mortalitu z KV príčin akceptovať, keďže pacienti s wtATTR-CM diagnózou tvorili v LTE štúdií prevažnú väčšinu pacientov (75,9% wtATTR; 24,1% vATTR).

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

V súčasnosti stále prebieha longitudinálna štúdia ATTR-ACT-LTE, ktorá monitoruje celkové prežívanie a vplyv liečby tafamidisom na mortalitu, frekvenciu hospitalizácií z KV príčin, ako aj výskyt nežiadúcich účinkov u pacientov s ATTR-CM. Očakávaný termín ukončenia longitudinálnej štúdie je plánovaný na Február 2027. Štúdia by mala priniesť informácie ohľadom účinnosti liečby z dlhodobejšieho hľadiska (11-ročné sledovanie), dlhodobých nežiadúcich účinkoch, ako aj vplyvu liečby na kvalitu života na štatisticky významnejšie vzorke respondentov (1637 účastníkov) [19]. Zároveň nebola identifikovaná iná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Za limitáciu v hodnotení predmetného lieku považujeme neprítomnosť placebo skupiny v longitudinálnej štúdií ATTR-ACT-LTE, ako aj dodatočné neposkytnutie údajov vplyvu liečby na ukazovatele mortalita a morbidita u pacientov wtATTR-CM pre jednotlivé podskupiny NYHA I, II a III, ktoré sme od DR žiadali (výzva č.1).

Zároveň, nedostupnosť údajov od patientskych organizácií, ako aj stanovisko poskytnuté iba jedným odborníkom výrazne limitovalo proces hodnotenia predmetnej liečby.

Do PICO boli v ukazovateli mortalita pridané informácie ohľadom mortality z KV príčin, ktoré boli zároveň dodatočne vyžiadané od DR.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Liečivo tafamidis preukázalo klinický prínos voči BSC (+■ QALY), kategorizovanie lieku Vyndaqel by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s wtATTR-CM na Slovensku.

Tafamidis pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Tafamidis dosahuje ICUR voči Let vo výške **341-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je 180-tisíc €/QALY. Aby tafamidis bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne ■ € za balenie Vyndaqel, čo predstavuje zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 9 423,97 €.

Výsledok je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo spôsobu výpočtu mortality a z metodických rizík pri využití NYHA stavov. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ € (zľava ■% oproti navrhovanej úhrade vo verejnej lekární).

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z dvoch štúdií (pre rameno Vyndaqel z LTE ATTR-ACT štúdie pri maximálnej dĺžke sledovania 84 mesiacov; pre rameno BSC z ATTR-ACT štúdie pri maximálnej dĺžke sledovania 30 mesiacov), avšak bez zohľadnenia kumulatívnej pravdepodobnosti úmrtia vo všeobecnej populácii, čoho následkom v modeli dochádzalo k oživaniu pacientov a ďalším, klinicky neplauzibilným, výsledkom. V rámci výzvy č. 2 DR kumulatívne pravdepodobnosti úmrtia do modelu doplnil, a preto za základný scenár považujeme model obsahujúci nastavenie pre výpočet kumulatívnej mortality od veku 74 rokov až do 100 rokov (hárok „Life Tables Inputs“, bunka M7=iné), t.j. nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pri použití predmetného nastavenia, pri ktorom model predpokladá 100% pacientov nažive vo veku 74 rokov. Za počiatočný vek pacienta považujeme v základnom nastavení 74 rokov namiesto 74,36 vzhľadom na použitý spôsob opravy všeobecnej mortality.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

Na zhodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Vyndaqel u dospelých pacientov s wtATTR-CM bol použitý globálny ekonomický model, ktorý má štruktúru Markovho modelu. Model pozostáva z troch hlavných zdravotných stavov, t.j. prežívajúci bez transplantácie, prežívajúci po transplantácii a smrť. Zdravotný stav „prežívajúci bez transplantácie“ sa rozdeľuje do štyroch štádií v závislosti od NYHA triedy (NYHA I, II, III, IV) a stav „prežívajúci po

transplantácii“ sa rozdeľuje na 1. mesiac a 2. a viac mesiacov po transplantácii. Absorbujúci zdravotný stav predstavuje smrť.

Všetci pacienti vstupujú do modelu ako prežívajúci bez transplantácie v jednom zo zdravotných stavov podľa triedy NYHA. Do modelu vstupujú iba pacienti v triedach NYHA I, II a III. Pacienti v triede NYHA IV do modelu nevstupujú (nastavenie je prevzaté z ATTR-ACT štúdie).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Model obsahuje pre hodnotenie relevantný komparátor (BSC) a zohľadňuje jednotlivé stavy (NYHA triedy), do ktorých sa pacient v rámci ochorenia môže dostať. Model zároveň reflektuje procesy súvisiace s progresiou/regresiou ochorenia prostredníctvom implementácie prechodových pravdepodobností medzi jednotlivými stavmi NYHA. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Markov model je v oblasti srdcového zlyhávania štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach, pretože je schopný reflektovať všetky možné pravdepodobnosti prechodu medzi jednotlivými zdravotnými stavmi NYHA. Klasifikácia NYHA je všeobecne považovaná za štatisticky významný prediktor HRQoL a prežitia [27]. Pre účely SR hodnotenia boli v ramene Vyndaqel použité údaje pre OS z LTE ATTR-ACT štúdie pri maximálnej dĺžke sledovania 84 mesiacov; pre rameno BSC údaje zo štúdie ATTR-ACT pri maximálnej dĺžke sledovania 30 mesiacov. Použité údaje považujeme z hľadiska hodnotenia dlhodobého prínosu za dostatočné, keďže v oboch ramenách v rámci sledovaného obdobia došlo k dostatočnému počtu udalostí.
- V roku 2019 DR predložil podobný typ modelu aj NICE, ktorá predložený model akceptovala. V rámci hodnotenia vtedy DR zvažoval aj použitie PSM (partitioned survival model) modelu pre účely hodnotenia nákladovej efektívnosti. Nakoniec sa však priklonil k Markovovmu modelu, a to z nasledujúcich dôvodov. Model zabezpečuje všetky prechodové permutácie z jednotlivých zdravotných stavov, smerom nahor aj nadol; umožňuje jednoduché začlenenie dostupných údajov meniacich sa v čase; umožňuje explicitné modelovanie vzťahu medzi progresiou ochorenia a jej klinickými výstupmi (PSM model odhaduje progresiu ochorenia a koncové body prežitia nezávisle od seba); v dostatočnej miere odráža klinické výstupy ochorenia bez dodatočnej zložitosti modelu [28].
- Ekonomický model predložený NICE nemal implementovaný stav prežívajúci s/po transplantácii [23]. V CATH [33] a v SR predložený model obsahujú aj tento stav. V rámci predloženého SR modelu však stav prežívajúci s/po transplantácii 1. mesiac a prežívajúci s/po transplantácii 2. a viac mesiacov pracuje s pravdepodobnosťami transplantácie na úrovni 0 % (t.j. vo výsledkoch nakoniec nie sú zohľadnené náklady na transplantáciu). DR ako dôvod uvádza, že podiel pacientov s transplantáciou z klinickej štúdie ATTR-ACT bol veľmi nízky (2,7 % pacientov v ramene lieku Vyndaqel a 2,3 % v ramene placebo) [29] ako aj, že podiel pacientov s transplantáciou v reálnej klinickej praxi je reálne ešte nižší, ako sa pozorovalo v klinickej štúdií. Odborníci zároveň uvádzajú, že transplantácie pri ATTR-CM sú veľmi zriedkavé kvôli vyššiemu veku pacientov (starší ako 70 rokov), chirurgickému riziku spojenému s transplantačnými postupmi, ako aj potrebe celoživotného užívania imunosupresív [30]. V rámci slovenského kontextu, kontraindikáciou transplantácie srdca podľa Slovenskej transplantologickej spoločnosti je vek pacienta nad 60 rokov, pri celkovo dobrom stave bez komorbidít nad 65 rokov [31]. S týmto odôvodnením sa stotožňujeme a akceptujeme ho.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Demografické charakteristiky pacientov, ktorí vstupovali do modelu boli prevzaté zo štúdie ATTR-ACT, kde priemerný vek pacientov bol 74,3 rokov a podiel mužov v štúdií bol 90,2%. Dĺžka jedného cyklu je 1 mesiac (za predpokladu dĺžky mesiaca 30,44 dní [365,25 / 12]). Ako komparátor bola v modeli zvolená BSC - reprezentovaná placebom. Zvolený bol časový horizont 30 rokov, ktorý v rámci predmetného ochorenia považujeme za celoživotný a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Model pracuje s hypotetickou veľkosťou populácie (1000 pacientov), a s možnosťou výberu hodnotenia nákladovej efektívnosti liečby osobitne pre subpopuláciu pacientov s wtATTR-CM a vATTR-CM, ako aj pre subpopulácie pacientov nachádzajúcich sa v rôznych triedach NYHA (I-III), okrem NYHA IV. Pacienti sú v oboch ramenách rozdelení do jednotlivých tried NYHA (I-IV) v závislosti od závažnosti ochorenia v akom sa nachádzajú. Podiel pacientov v jednotlivých triedach NYHA je uvedený v Tabuľka 12 a vychádza z údajov zozbieraných na začiatku štúdie ATTR-ACT špecifikovaných pre subpopuláciu pacientov s wtATTR-CM (baseline hodnoty). Po 30. mesiaci sledovania sú počty pacientov v modeli pre jednotlivé triedy NYHA odvodené na základe prechodových

pravdepodobností medzi NYHA triedami získaných zo štúdie ATTR-ACT. Tieto hodnoty sú však vyjadrené vo vzťahu k baseline hodnotám získaným na začiatku štúdie ATTR-ACT a nie k aktuálnym triedy NYHA. Model s ohľadom na všeobecnú mortalitu pracuje s podielom mužov a žien, keďže predmetné ochorenie vo väčšej miere postihuje mužov (9,8% žien).

Tabuľka 12 Podiel pacientov s wtATTR-CM v triedach NYHA na začiatku štúdie ATTR-ACT

Trieda NYHA	Podiel pacientov
NYHA I	8,96 %
NYHA II	63,28 %
NYHA III	27,76 %
NYHA IV	0,00 %
Spolu všetky triedy NYHA	100,00 %

Zdroj: [35]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s neistotou, keďže modelovanie viacero parametrov (ako sú hospitalizácie) na základe NYHA stavu je podľa klinických odborníkov prílišným zjednodušením reálnej praxe. Zároveň, keďže do štúdie neboli zaradení pacienti v triede NYHA IV, nie je možné spoľahlivo stanoviť, či je liečba pre túto skupinu pacientov prínosná a nákladovo efektívna. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Zvolený vek v modeli **akceptujeme**, keďže bol v súlade s vekovým priemerom v ATTR-ACT štúdiu (74,5 rokov). Podiel pacientov s wtATTR-CM v jednotlivých NYHA triedach, ktoré DR predložil je v súlade s ATTR-ACT štúdiou a NICE hodnotením.
- V rámci predloženého modelu nie je možné zhodnotiť, či je liečba prínosná a nákladovo efektívna aj pre pacientov nachádzajúcich sa v triede NYHA IV. Do štúdie totiž neboli zaradení pacienti v triede NYHA IV, t.j. vstupné údaje o počte pacientov v triede NYHA IV do 6 cyklu sú v modeli nahradené hodnotou 0 (hárok „Shift tables“, bunky F9:F14, J9:J14). Model zaznamenáva iba údaje o prechode pacientov z nižších tried NYHA do triedy NYHA IV po 6 cykloch liečby, ktoré sú odvodené z výpočtu prechodových pravdepodobností opísaných v kapitole 5.2.4.
- Predložený ekonomický model odráža progresiu ochorenia viac na základe údajov, ktoré sú funkciou k baseline hodnotám NYHA získaným na začiatku štúdie ATTR-ACT, ako by odrážali aktuálny klinický stav pacienta v rámci progresie ochorenia. Klinický odborníci v rámci CATH hodnotenia poukazujú na fakt, že viacero klinických parametrov v modeli (pravdepodobnosť hospitalizácie, trvanie hospitalizácie,...) je závislých na NYHA baseline hodnotách, čo z hľadiska klinickej perspektívy nepovažujú za správne [23, str. 13-14]. V rámci slovenského kontextu je väčšina výstupov v modeli závislá na NYHA baseline hodnotách (celková hospitalizácia, KV hospitalizácia, AE, background manažment).
- V anglickom NICE hodnotení bol v základnom scenári akceptovaný celoživotný (26 ročný, do 100 rokov) časový horizont [28]. Voľba celoživotného časového horizontu pre SR je konzistentná s inými analýzami vykonávanými v oblasti srdcového zlyhávania predloženými agentúram NICE, CADTH ako aj s farmako-ekonomickými rozbormi predloženými MZSR [32; 33; 34]. Aktuálne predložený 30-ročný horizont je síce v súlade s tými nastaveniami, avšak z hľadiska priemerného veku pacientov (74,34 rokov) považujeme za relevantnejší maximálny 26 ročný časový horizont. Uplatnenie 25 ročného časového horizontu v modeli by viedlo k minimálnemu navýšeniu ICUR (o 47 eur/QALY), preto sme DR predložené nastavenie neupravovali a akceptovali nastavenie pre 30 ročný časový horizont. V modeli bola použitá diskontácia vo výške 5%, čo je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Model pracuje s ohľadom na pomer mužov a žien, ktorý vychádza zo štúdie ATTR-ACT, kde 90,25 % pacientov tvorili muži a 9,75% ženy. Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.3. Údaje o bezpečnosti

Výskyt nežiaducich udalostí (NU) bol prevzatý z výsledkov klinickej štúdie ATTR-ACT. NU v oboch liečebných ramenách boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné. Hoci štúdia neidentifikovala žiadne kľúčové NU súvisiace s liečbou, na základe klinickej štúdie ATTR-ACT boli vopred vyšpecifikované NU (hnačka a infekcia močového traktu) pre liečbu liekom Vyndaquel [4]. V modeli bola aplikovaná pravdepodobnosť výskytu NU za cyklus, ktorá je uvedená v Tabuľka 13.

Tabuľka 13: Pravdepodobnosť výskytu nežiaducich udalostí použitých v modeli

	Vyndaqel		BSC	
	Podiel v štúdiu	Pravdepodobnosť za cyklus	Podiel v štúdiu	Pravdepodobnosť za cyklus
Hnačka	12,5 %	0,4 %	22,0 %	0,8 %
Infekcia močového traktu	9,1 %	0,3 %	15,3 %	0,6 %

Zdroj: [35]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. V NICE hodnotení okrem hnačky a infekcie močového traktu bola zahrnutá aj nevoľnosť [28]. V pokračujúcej LTE ATTR-ACT štúdiu, ktorá bola zameraná predovšetkým na bezpečnosť bolo vo všeobecnosti zaznamenaných viac druhov nežiaducich účinkov (viď. Tabuľka 11), ktoré DR v modeli neuvádza. Vzhľadom na to, že liečba liekom Vyndaqel bola vo všeobecnosti veľmi dobre tolerovaná a výskyt NU bol porovnateľný, príp. menší ako v BSC skupine, predložené nastavenie v modeli akceptujeme.

5.2.4. Údaje o účinnosti a projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

V rámci aktualizovaného farmako-ekonomického modelu je celková mortalita v modeli vypočítaná ako kombinácia CV mortality získanej zo štúdie a slovenskej non-CV mortality, pričom tieto údaje sú zároveň limitované celkovou slovenskou mortalitou. Údaje o CV mortalite použité v modeli boli pre Vyndaqel rameno získané z predĺženej klinickej štúdie ATTR-ACT LTE pri maximálnej dĺžke sledovania 80 mesiacov. Pre skupinu pacientov v BSC ramene sa použili údaje dostupné z klinickej štúdie ATTR-ACT, pri maximálnej dĺžke sledovania 30 mesiacov. Všeobecná mortalita pre Slovensko bola prevzatá z údajov Štatistického úradu Slovenskej republiky (ŠÚSR) za rok 2019 s ohľadom na vek a pohlavie populácie.

V modeli bol v rámci odpovede na výzvu č.2 opravený výpočet všeobecnej mortality na kumulatívny na základe požiadavky NIHO (Pozn. požadovali sme opravu z dôvodu, že nekumulatívne hodnoty produkovali v modeli oživanie pacientov a nerealisticky dlhé prežívanie). Za základný scenár považujeme 100% pacientov nažive vo veku 74 rokov (hárok „Life Tables Inputs“, bunka M7=iné).

Na zachytenie dlhodobého prínosu liečby bola potrebná extrapolácia údajov CV mortality zo štúdie, pričom na parametrizáciu Kaplan-Meierových dát (KM) sa použili parametrické distribúcie. Vizuálnou inšpekciou AIC (Akaikeho informačné kritérium) a BIC (Bayesovské informačné kritérium) (Tabuľka 14) DR za najvhodnejšie distribúcie považoval Weibullovu, gamma a Gompertzovu parametrická distribúcia, ktoré predikovali klinicky plauzibilné celkové prežívanie, pričom DR aplikoval Weibullovu parametrizáciu, keďže podľa DR poskytla najlepšiu štatistickú zhodu s údajmi KM krivky pre obe liečebné ramená (Obrázok 3; Obrázok 4). Celkové prežívanie je zachytené na Obrázok 5.

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií pre CV mortalitu zo štúdie

Wildtype	Kritéria	Exp	Weib	Gom	LN	LL	Gam	GG
Vyndaqel 80 mg	AIC							
	BIC							
Placebo	AIC							
	BIC							

Exp- Exponential; Weib- Weibull; Gom- Gompertz; LN- LogNormal; LL- LogLogistic; Gam- Gamma; GG- Generalized Gamma

Zdroj: [35]

Obrázok 3: Grafické znázornenie parametrizácie pri extrapolácii CV mortality – Vyndaqel



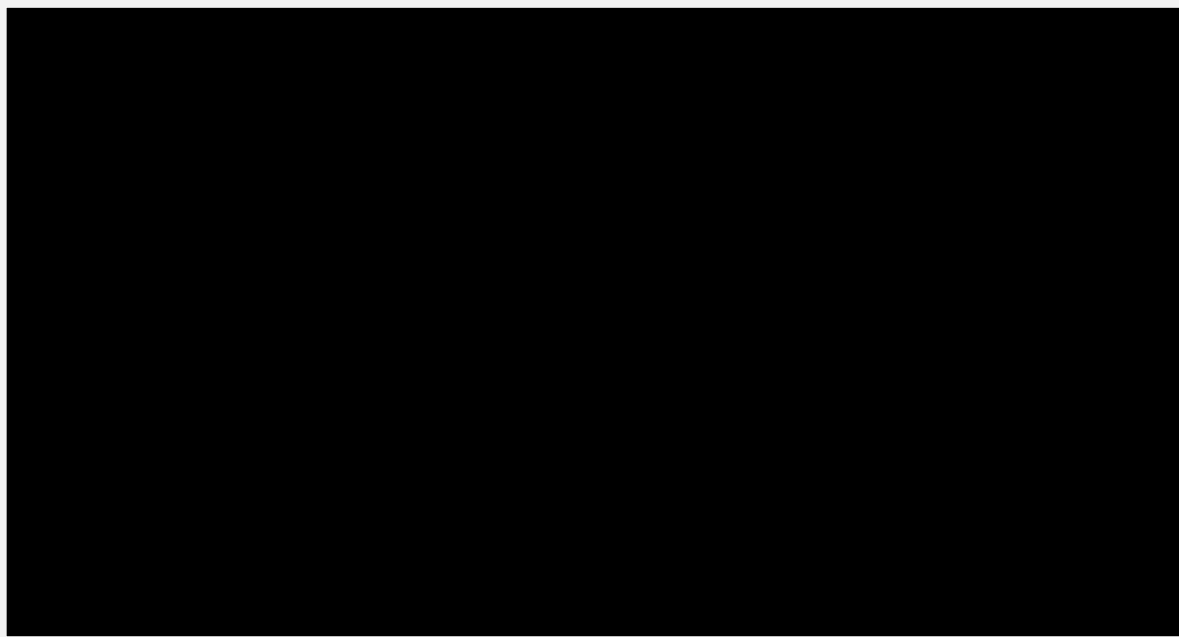
Zdroj: [35]

Obrázok 4: Grafické znázornenie parametrizácie pri extrapolácii CV mortality – Placebo



Zdroj: [35]

Obrázok 5: Grafické znázornenie parametrizácie OS podľa DR (s technickou chybou)



Zdroj: [35]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Model obsahuje závažnú technickú chybu pri výpočte CV mortality, nastavenie neakceptujeme a model sme opravili. Oprava vedie k navýšeniu ICUR o 76,3-tisíc eur / QALY. Výber Weibullovej funkcie pre obe ramená akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Rozhodnutie DR použiť CV mortalitu zo štúdie a non-CV mortalitu zo Slovenska akceptujeme, považujeme to za konzervatívnejší prístup ako použitie celkovej mortality zo štúdie.** Použitie nastavenie je spojené s menšou neistotou ako v prípade použitia celkovej mortality.

Po zhodnotení štatistického fitu pomocou AIC a BIC kritérií a následnou vizuálnou inšpekciou dát považujeme výber Weibullovej funkcie pre extrapoláciu údajov CV mortality prevzatej zo štúdie pre obe ramená za vhodný výber, a preto predmetné nastavenie akceptujeme.

NICE k projektovaniu mortality pristúpil inak ako NIHO, keďže DR na Slovensku predložil iný typ výpočtu mortality ako v Anglicku. V rámci NICE hodnotenia bol pre odvodenie úmrtnosti použitý súčet všeobecnej mortality v bežnej populácii a nadbytočnej mortality súvisiacej s ochorením (Disease-related excess mortality pre ATTR-CM), pričom nadbytočná mortalita bola počítaná cez HR s ohľadom na NYHA stav [28, str. 332-336].

V SK adaptácii však dochádza ku kombinácii CV mortality zo štúdie a slovenskej non-CV mortality (v NICE sa predpokladala dodatočná mortalita nad rámec všeobecnej mortality). Keďže Slovensko vykazuje relatívne vysoký počet úmrtí z KV príčin, máme za to, že pri predmetnom modelovaní môže dochádzať k nižším rizikám úmrtia ako pri rovnakom nastavení v prípade iných krajín. Z toho dôvodu sme v rámci výzvy č.2 požiadali DR aby predložil doplnkový scenár s použitím súčtu všeobecnej mortality v bežnej populácii a nadbytočnej mortality súvisiacej s ochorením podľa vzoru NICE.

Držiteľ registrácie nepredložil doplnkový scenár, ktorý by zároveň obsahoval novšie klinické údaje pre tafamidis zo ATTR-ACT LTE štúdie. Zapracovanie najnovších údajov do modelu by podľa DR vyžadovalo dlhší časový rámec, ako je stanovená lehota 30 dní. Držiteľ registrácie predložil doplnkový model (ďalej nazvaný „ERG model“), ktorý bol vytvorený na základe diskusie Držiteľa registrácie a ERG skupiny agentúry NICE. Pre účel adaptácie modelu na slovenské podmienky boli do modelu vložené lokálne údaje súvisiace s nákladmi na lieky, zdravotné stavy, hospitalizáciu a nežiaduce udalosti (náklady boli prevzaté z pôvodného farmako-ekonomického modelu lieku Vyndaqel), všeobecnou mortalitou v

Slovenskej republike v roku 2019 (prepočítanú na kumulatívnu mortalitu) a diskontnou sadzbou na úrovni 5 %.

Vzhľadom na to, že predložený doplnkový model inšpirovaný ERG obsahoval staršie klinické dáta, považujeme za vhodnejšie použitie aktualizovaného slovenského modelu.

- **V predložennom modeli je závažná technická chyba, ktorá spôsobovala, že pravdepodobnosť úmrtia z CV príčiny bola rátaná ako približne polovičná oproti hodnotám odvodeným z klinickej štúdie. Dochádzalo tak k výraznému nadhodnoteniu prežívania pacientov v oboch ramenách.** Nastavenie sme opravili, čo navýšilo ICUR o 76,3 tisíc eur / QALY. DR vo vzorci vynásobil CV mortalitu podielom CV úmrtí v bežnej slovenskej populácii. Uvedený postup nie je klinicky odôvodnený, keďže CV mortalita, parametrizovaná na základe štúdie, sa týka všetkých pacientov s predmetným ochorením. Opravenú parametrizáciu OS uvádzame na grafe nižšie.

Obrázok 6: Grafické znázornenie parametrizácie OS po oprave technickej chyby



Zdroj: [35]

Prechodové pravdepodobnosti medzi NYHA triedami

Na prechod pacientov medzi jednotlivými NYHA triedami bola v modeli použitá matica prechodových pravdepodobností. Pre placebo boli použité prechodové pravdepodobnosti na základe údajov zo štúdie ATTR-ACT medzi 24. a 30. mesiacom (v niektorých prípadoch však neboli údaje z 24. až 30. mesiaca dostupné, alebo by viedli k tomu, že by pacienti v priebehu času nikdy nesprogredovali, preto sa použili údaje za 18. až 24 mesiac). V prípade ramena s liekom Vyndaqel vychádzali prechodové pravdepodobnosti zo štúdie ATTR-ACT LTE a z údajov medzi 30. a 72. mesiacom. Hoci LTE štúdia zaznamenávala údaje až do 84. mesiaca, prechodové pravdepodobnosti boli dostupné iba do 72. mesiaca, nakoľko DR uviedol, že neskoršie záznamy nespĺňali podmienky na štatistické testovanie. Zmena NYHA triedy sa zaznamenávala v oboch štúdiách každých 6 mesiacov. Na výpočet prechodových pravdepodobností DR použil počet pacientov v každej NYHA triede v 30. mesiaci a vydělil sa počtom pacientov, ktorí začali v danej NYHA triede v 24. mesiaci. Následne sa tieto hodnoty previedli na mesačnú pravdepodobnosť. Prehľad prechodových pravdepodobností pre jednotlivé triedy NYHA je zobrazený v Tabuľka 16. V modeli sa po 30 mesačnom sledovaní (ATTR-ACT štúdia) progresia ochorenia zaznamenávala každých šesť mesiacov, prechody boli pevné a odvodené z prechodových pravdepodobností z ATTR-ACT štúdie.

Počas prvých 30 mesiacov modelovaného časového horizontu sú zomierajúci pacienti odrátaní z jednotlivých NYHA tried podľa dát zo štúdie ATTR-ACT. DR zároveň uvádza, že takto získané empirické miery prechodu v prípade chýbajúcich údajov v konkrétnom cykle odvodil s použitím metódy posledného dostupného

zaznamenaného údaju (last observation carried forward, LOCF). Vzhľadom na to, že štúdia ATTR-ACT používala 6-mesačné časové intervaly hodnotenia stavu pacientov, distribúcia v danom hodnotení bola aplikovaná na 6 mesiacov, takže prechody do jednotlivých NYHA tried sú v modeli zaznamenané vždy až na konci každého 6-mesačného obdobia (napr. distribúcia pacientov do tried NYHA v 6. mesiaci bola aplikovaná pre mesiace 6 – 11).

Po 30. mesiacoch je v modeli pre výpočet rozdelenia úmrtí v jednotlivých NYHA triedach aplikovaná mortalita špecifická pre NYHA triedy v závislosti od liečebného ramena. Pre BSC boli tieto údaje prevzaté z klinickej štúdie ATTR-ACT a pre liek Vyndaqel z klinickej štúdie ATTR-ACT LTE (Tabuľka 15). Tieto údaje však v modeli neovplyvňujú celkovú mortalitu pacientov, ale určujú podiel prežívajúcich pacientov v jednotlivých triedach NYHA a ovplyvňujú predovšetkým výstupy súvisiace s kvalitou života pacientov a čiastočne vplyvajú aj na náklady súvisiace s liečbou a s ňou spojenými nákladmi na AE.

Tabuľka 15: Mortalita špecifická pre jednotlivé triedy NYHA v subpopulácii wtATTR-CM zo štúdie ATTR-ACT a LTE

NYHA trieda v čase smrti	Tafamidis (84 mesiacov)	BSC (30 mesiacov)
NYHA I	5,6 %	2,2 %
NYHA II	29,6 %	28,9 %
NYHA III	57,4 %	57,8 %
NYHA IV	7,4 %	11,1 %

Zdroj: [35]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie v modeli **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- Matrica umožňuje voľný prechod medzi akoukoľvek triedou NYHA. Pacienti tak môžu sprogredovať alebo regresovať o viac ako jednu triedu NYHA v rámci jedného cyklu (napr. pacient v triede NYHA II môže v priebehu jedného cyklu prejsť do triedy NYHA I, alebo do triedy NYHA IV). Evidujeme v NICE diskusiu ohľadom subjektívnosti hodnotenia stavov NYHA v klinickej praxi (54% zhoda medzi dvoma kardiológmi), čo môže vnášať neistotu do vstupov v modeli [36]. Použitý prístup výpočtu prechodových pravdepodobností je však konzistentný s publikovanou literatúrou [37].
- Zároveň evidujeme, že DR implementoval odporúčanie NICE ohľadom výpočtu prechodových pravdepodobností medzi NYHA triedami. Tá navrhovala, aby sa v rámci extrapolačnej fázy pre výpočet prechodových pravdepodobností preniesla posledná pozorovaná prechodová matica (24. – 30. mesiac) pre všetky nasledujúce cykly; tým pádom sa stanú prechodné miery pre všetky cykly časovo nezávislé [28, str. 357]. Zároveň, chýbajúce prechody pre triedu NYHA I (placebo) a NYHA IV (Vyndaqel) DR nahradil údajmi za 18. až 24 mesiac.
- Výpočet prechodových pravdepodobností pre placebo rameno je spojený s neistotou vzhľadom na výrazne nižší počet pacientov v jednotlivých NYHA triedach v porovnaní s ramenom tafamidis.
- Zároveň evidujeme skutočnosť, že v rámci prvých 6 mesiacov v modeli je distribúcia pacientov v jednotlivých NYHA triedach v oboch ramenách rovnaká (rovnaký počet pacientov v tej istej NYHA triede pre obe ramená), keďže vychádza z baseline distribúcie reportovanej na začiatku štúdie ATTR-ACT. K zmenám v distribúcii pacientov medzi NYHA triedami dochádza vždy po 6 mesiacoch/cykloch v modeli, čo z hľadiska klinickej praxe nepovažujeme za reálne. Z toho dôvodu môžeme predpokladať, že predmetné nastavenie je spojené s určitou mierou neistoty pri hodnotení progresie ochorenia v rámci predmetnej liečby.

Tabuľka 16: Prechodové pravdepodobnosti pre jednotlivé triedy NYHA v subpopulácii wtATTR-CM zo štúdie ATTR-ACT a LTE

		Do NYHA I	Do NYHA II	Do NYHA III	Do NYHA IV
Vyndaqel (30. – 72. mesiac)	Z NYHA I	0,991	0,008	0,001	0,000
	Z NYHA II	0,001	0,995	0,003	0,000
	Z NYHA III	0,000	0,005	0,995	0,000
	Z NYHA IV	0,000	0,000	0,000	1,000
BSC (24. – 30. mesiac)	Z NYHA I	0,822	0,142	0,037	0,000
	Z NYHA II	0,010	0,934	0,056	0,000
	Z NYHA III	0,000	0,044	0,936	0,021
	Z NYHA IV	0,000	0,000	0,000	1,000

Zdroj: [35]

Miera prerušenia liečby a vypřchanie prínosu

DR predpokladá v modeli prerušenie liečby liečivom tafamidis podľa údajov vychádzajú z klinickej štúdie ATTR-ACT. Pre parametrizáciu údajov v modeli bola použitá exponenciálna funkcia, ktorú DR po zohľadnení vizuálnej inšpekcie a kritérií AIC a BIC považoval za najvhodnejšiu. Hodnoty AIC a BIC kritérií pre rameno Vyndaqel, ktoré DR predložil sú k dispozícii v Tabuľka 17. Pre určenie nákladov na tafamidis sa v modeli miera ukončenia liečby násobí počtom pacientom nažive (nejde teda o ukazovateľ time-to-treatment discontinuation, ktorý v sebe zohľadňuje aj smrť).

Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli miera prerušenia liečby v ramene Vyndaqel

	Exponential	Weibull	Gompertz	LogNormal	LogLogistic	Gamma	GenGamma
AIC	■	■	■	■	■	■	■
BIC	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [35]

DR v modeli v základnom scenári nepredpokladá vypřchanie prínosu. DR predpokladá, že pacienti po ukončení liečby si udržia liečebný účinok a budú naďalej profitovať z benefitov, ktoré im liečba tafamidisom poskytla, avšak už nebudú kumulovať náklady na liečbu tafamidis.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- Výber exponenciálnej funkcie po zohľadnení AIC a BIC kritérií akceptujeme len pre obdobie prvých 80 mesiacov, pre ktoré sú známe aj dáta zo štúdie za rameno tafamidis. Použitý výber parametrizácie z hľadiska výsledku ICUR považujeme v rámci ostatných výberov skôr za konzervatívny.
- Nesúhlasíme s nezahrnutím vypřchania prínosu po ukončení liečby. Stotožňujeme sa s argumentáciou NICE, ktorý poukazuje na to, že mechanizmus účinku tafamidisu ostáva stále nejasný. Nedávne publikácie preukázali, že samotná stabilizácia ochorenia nemusí nutne inhibovať tvorbu amyloidu. Na základe týchto skutočností, NICE dospel k záveru, že scenár ktorý predpokladá pokračujúci prínos liečby bez dodatočných nákladov na liečbu je príliš optimistický a viedol by k podhodnoteniu ICUR v predmetnej liečbe [23, str. 19-21]. NICE preto navrhol v modeli použiť predpoklad, že všetci pacienti po konci obdobia klinickej štúdie ostávajú na liečbe tafamidis pokiaľ sú nažive. Týmto spôsobom nevzniká nesúlad medzi generovaním prínosov a negenerovaním nákladov.
- V modeli sme preto aplikovali zmenu na základe návrhu NICE, v modeli od 81. mesiaca predpokladáme konštantné zotrvanie na liečbe. Zmena navýšila ICUR o 16,4-tisíc eur / 1 QALY.
- Model predložený agentúre NICE obsahoval aj nastavenie, ktoré viedlo k prerušeniu liečby pred vstupom pacientov do triedy NYHA IV. Toto nastavenie NICE vo svojom hodnotení požadovala zrušiť [28]. Predmetné nastavenie v slovenskom modeli implementované nebolo.

Pravdepodobnosť výskytu hospitalizácie

Model predpokladá u prežívajúcich pacientov v každom modelovom cykle možnosť výskytu hospitalizácie. Pravdepodobnosti výskytu hospitalizácie sú závislé od aktuálnej triedy NYHA a liečebného ramena. Miery hospitalizácie pre jednotlivé liečebné ramená vychádzajú z klinickej štúdie ATTR-ACT z post-hoc analýzy, kde sa sledovala dĺžka trvania hospitalizácie v jednotlivých triedach NYHA. DR uvádza, že miera hospitalizácií a čas strávený v triedach NYHA sa analyzovali na základe naposledy zaznamenananej NYHA triedy (t.j. ak hospitalizovaný pacient v 6-mesačnom období nemal uvedený záznam o triede NYHA, bol z analýzy vyradený). Takýmto postupom bol podľa DR vytvorený súbor údajov o miere hospitalizácií a dĺžke trvania hospitalizácie v jednotlivých triedach NYHA. Pre každú triedu NYHA sa následne vytvoril nezávislý Poissonov regresný model pre hospitalizácie v závislosti od času zotrvania v konkrétnej triede NYHA, aby sa určila miera hospitalizácie za 6 mesiacov. Tieto miery boli prevedené na pravdepodobnosti na cyklus a aplikované na pacientov v stave „prežívajúci bez transplantácie“

podľa NYHA triedy v každom modelovom cykle, aby sa určil celkový počet hospitalizácií podľa NYHA triedy pre každé liečebné rameno. Miery hospitalizácie, ktoré DR uvádza sú znázornené v Tabuľka 18.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Model sme upravili, podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie.

- Neakceptovali sme hodnotu mieru hospitalizácie pre triedu NYHA IV v ramene BSC z dôvodu malého počtu pacientov v sledovanej skupine. Zároveň predmetné nastavenie je v rozpore s klinickým očakávaním, že pri zhoršujúcom sa zdravotnom stave bez liečby (v BSC ramene v NYHA IV je pravdepodobnosť hospitalizácie 7,2%) bude pravdepodobnosť hospitalizácie nižšia ako v rovnakej triede pri liečbe (v tafamidis ramene v NYHA IV je pravdepodobnosť hospitalizácie 16,2%). Preto sme v modeli použili rovnaké miery hospitalizácie pre obe ramená v triede NYHA IV (1,0573), ktoré sme prebrali z ramena tafamidis. Zmena viedla k navýšeniu nákladov na hospitalizáciu v BSC ramene, a teda k poklesu ICUR o 1,2-tisíc €/QALY.

Tabuľka 18: Miera hospitalizácie podľa NYHA triedy v závislosti od liečebného ramena

Intervencia	NYHA trieda	Miera za 6 mesiacov	Pravdepodobnosť na cyklus
Vyndaqel	NYHA I	0,3510	5,7 %
	NYHA II	0,3431	5,6 %
	NYHA III	0,6057	9,6 %
	NYHA IV	1,0573	16,2 %
BSC	NYHA I	0,4869	7,8 %
	NYHA II	0,4327	7,0 %
	NYHA III	0,6930	10,9 %
	NYHA IV	0,4470	7,2 %

Zdroj: [35]

5.2.5. Údaje o kvalite života

Hodnoty kvality života v modeli boli získané z post-hoc analýzy klinickej štúdie ATTR-ACT prostredníctvom dotazníku EQ-5D-3L pre jednotlivé NYHA triedy, ako aj v závislosti od liečebného ramena. V modeli DR predpokladal, že účinky liečby na kvalitu života zostávajú v priebehu času konštantné, t.j. neklesajú. V modeli neboli aplikované žiadne disutility v dôsledku NU alebo hospitalizácie, nakoľko DR predpokladá, že dané hodnoty utilít už majú tieto disutility v sebe zachytené. Zároveň v modeli nebol zohľadnený ani pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.

Tabuľka 19: Utility pacientov v stave „prežívajúci bez transplantácie“ podľa NYHA triedy a liečebného ramena

Liečba	Trieda NYHA	Hodnota utility
Vyndaqel	NYHA I	0,839
	NYHA II	0,782
	NYHA III	0,614
	NYHA IV	0,466
BSC	NYHA I	0,892
	NYHA II	0,749
	NYHA III	0,620
	NYHA IV	0,149

Zdroj: [35]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie nastavenia v modeli **neakceptujeme**. Utility sme prispôbili veku a zmenili sme hodnotu pre NYHA IV v ramene tafamidis. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Utility použité v modeli sú prívysoké vzhľadom na vek pacientov. Predložený model nemal zapracovaný vplyv zvyšujúceho sa veku na utilitu pacientov v jednotlivých triedach NYHA. Na tento nedostatok poukazoval aj NICE vo svojom hodnotení [23, str.24]. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách

považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Model sme preto upravili, zmena viedla k navýšeniu ICUR o 15,9-tisíc €/QALY. Podrobnosti uvádzame v technickej poznámke.

- *Technická poznámka: Pokles utility so zvyšujúcim sa vekom bol v modeli zapracovaný podľa publikácie Ara and Brazier (2010) (hárok „Inputs - Utilities“, bunky B38:C51) [38]. V modeli bol vypočítaný pokles kvality života v rámci bežnej populácie (hárok „Vyndaqel“, bunka IC16) pre každý cyklus a ten bol násobený nediskontovanou hodnotou QALY v každej triede NYHA a pre každý cyklus liečby tafamidisom (hárok „Vyndaqel“, bunky DM16:DP676).*
- Neakceptujeme hodnotu utility, ktorá bola použitá v modeli pre triedu NYHA IV v ramene Vyndaqel, a to z dôvodu malého počtu pozorovaní v danej skupine. ERG zároveň poznamenala, že údaje o kvalite života v rámci ATTR-ACT štúdie boli zaznamenávané iba počas liečebnej periódy, a že väčšina pacientov liečbu ukončila pred vstupom do triedy NYHA IV. Z toho ERG usúdila, že odvodená hodnota utility v ramene Vyndaqel pre triedu NYHA IV mohla byť ovplyvnená cenzurovaním dát, keďže v analýze neboli zahrnuté dáta o kvalite života pacientov, ktorí liečbu pred vstupom do triedy NYHA IV ukončili. Na základe toho ERG odporučila nahradiť túto hodnotu hodnotou utility z ramena BSC [23, str. 25]. Model sme preto upravili a použili rovnakú hodnotu utility pre NYHA IV v ramene tafamidis (0,149), aká bola použitá pre triedu NYHA IV v ramene BSC. Implementovaná zmena viedla k navýšeniu ICUR o 1,7-tisíc €/QALY.
- Model nezahŕňa ďalšie disutility spojené s nežiadúcimi účinkami a KV hospitalizáciou. S týmto vyjadrením sa stotožňujeme a neaplikovanie ďalších disutilít v modeli akceptujeme. DR v hodnotení NICE túto skutočnosť odôvodňoval tým, že chýbajú vhodné dôkazy, ktoré by sa dali použiť na kvantifikáciu disutilít spojených s KV hospitalizáciami. Zároveň argumentoval, že akákoľvek disutilita je už čiastočne zachytená v rámci jednotlivých stavov v NYHA triedach zozbieraných z ATTR-ACT štúdie. DR konštatuje, že tafamidis v štúdii znižoval počet hospitalizácií oddialením progresie ochorenia. Z toho dôvodu bol v modeli použitý konzervatívny prístup, ktorý nezahŕňal samostatnú disutilitu pre hospitalizácie súvisiace s KV príčinou. NICE s týmto konzervatívnym prístupom súhlasil.
- NICE vo svojom hodnotení poukazuje aj na nezvyčajné výkyvy priemernej utility pre modelovanú skupinu BSC, ktoré sú podľa nich dôsledkom 6-mesačného cyklu pri prechodoch do NYHA tried; malého počtu pacientov, ktorí informujú o prechodoch do NYHA tried a dĺžke 1-mesačného cyklu v prípade úmrtnosti. NICE zároveň poznamenáva, že počas obdobia modelovanej extrapolácie môžu pacienti prejsť do zlepšených stavov NYHA každých 6 mesiacov, čo vedie k „skokom“ priemernej utility v každom 6-mesačnom časovom bode, po ktorom nasleduje zníženie strednej utility spôsobené aplikáciou rizík mesačnej úmrtnosti. Túto skutočnosť pozorujeme aj v SR modeli, nepredpokladáme však významný vplyv na ICUR, a preto nastavenie akceptujeme.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

V modeli je aplikovaná korekcia na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch. Implementovaná je ako priemer hodnôt (nákladov/prínosov) dvoch po sebe nasledujúcich cyklov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie korekcie na polovicu cyklu **akceptujeme**.

Náklady na lieky

Model zvažuje náklady na lieky v dvoch ramenách, t.j. rameno s liekom Vyndaqel a rameno s BSC (v modeli prezentované pod názvom placebo).

DR navrhuje úhrada za Vyndaqel na úrovni ■■■ eur/balenie. Balenie ktoré predstavuje 30 kapsúl o sile 61 mg tafamidisu (liek Vyndaqel 61 mg [tafamidis] zodpovedá 80 mg tafamidis meglumínu, ktorý je uvedený v modeli). V súlade s odporúčaným dávkovaním podľa SPC predstavuje denná dávka 1 kapsulu. Úhrada za deň liečby liekom Vyndaqel tak predstavuje ■■■ eur.

Model pri výpočte nákladov na lieky vychádza pri lieku Vyndaqel aj z relatívnej intenzity dávky prevzatej z klinickej štúdie ATTR-ACT LTE, ktorá dosahuje úroveň 97,67 % [19]. Náklady na jeden cyklus liečby liekom Vyndaqel sú

preto v modeli aplikované vo výške ■ eur (pri dĺžke cyklu 30,44 dňa). Náklady na lieky sú v modeli zahrnuté v stave „prežívajúci bez transplantácie“, pre pacientov, u ktorých nedošlo k prerušeniu liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie, ktoré DR predložil **akceptujeme**. NICE výpočet nákladov prostredníctvom RDI tiež akceptovala.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V modeli nie sú zahrnuté nákladmi na časť nespotrebovaného balenia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, do modelu sme zapracovali náklady na polovicu nespotrebovaného balenia. Diskusiu uvádzame nižšie:

- NICE ERG poznamenáva, že RDI bola vypočítaná na základe počtu užívaných kapsúl, a nie vydávaných balení, čo vedie k predpokladu, že tafamidis nie je spojený so žiadnym plytvaním. ERG sa zároveň domnieva, že takýto predpoklad vedie k podhodnoteniu skutočných nákladov na tafamidis, a že by bolo rozumnejšie predpokladať, že v priemere každý pacient, ktorý začne liečbu tafamidisom, vyhodí počas svojho života pol balenia lieku [28; str. 363].
- Stotožňujeme sa s vyjadrením NICE a do modelu sme preto zapracovali aj náklady na polovicu nespotrebovaného balenia, pričom sme zohľadnili aj diskontovanie. Zmena viedla k navýšeniu celkových nákladov v ramene tafamidis, a teda k navýšeniu ICUR o ■ €/QALY.
 - *Technická poznámka: V hárku Vyndaqel, v bunke ID10 bol implementovaný výpočet na polovicu nespotrebovaného balenia, ktorý bol následne prirátaný k celkovým diskontovaným nákladom na liečbu v ramene Vyndaqel (bunka IA8). Diskontáciu vo výpočte sme zohľadnili pomocou násobenia nákladov na polovicu balenia s pomerom celkových pôvodných diskontovaných a nediskontovaných nákladov na Vyndaqel (GM9/DY9*Inputs - Treatment Costs!/D32/2).*

Náklady na manažment kardiomyopatie

V modeli sú zahrnuté aj náklady na manažment ochorenia, ktoré predstavujú náklady na rutinnú starostlivosť pacienta s ATTR-CM podľa triedy NYHA v závislosti od liečebného ramena, pričom DR použil rovnaké náklady podľa NYHA triedy v oboch liečebných ramenách. Náklady na NYHA triedy DR prevzal z farmako-ekonomického rozboru v rámci konania ID 22820 [39], pričom uvádza, že k nim pre zrealnenie nákladovosti pripočítal aj náklady na lieky, ktoré sa pri liečbe srdcového zlyhávania používajú. Podiely jednotlivých liekových skupín boli podľa DR prevzaté z farmako-ekonomického rozboru v rámci konania ID 22820 [39], pričom tieto úhrady pochádzajú z v tom čase platného ZKL k 1.7.2022 a sú zobrazené v Tabuľka 20. Výpočet na manažment liečby podľa NYHA tried, ktorý DR predložil je uvedený v Tabuľka 21. Zároveň DR uvádza, že v analýze scenárov overil vplyv nezapočítania štandardnej farmakologickej liečby do nákladovosti stavov NYHA.

Náklady na manažment kardiomyopatie v rámci jedného cyklu v modeli sú vypočítané ako suma nákladov na manažment vo všetkých triedach NYHA. Náklady v rámci jednej triedy NYHA sú násobkom počtu dožitých rokov života v danej triede NYHA pre daný cyklus a preddefinovanými výdavkami na manažment pre danú triedu NYHA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podiely jednotlivých liekových skupín sú v súlade s odporúčaniami farmakoterapie srdcového zlyhávania [40] a boli predtým použité v rámci konania ID 22820 [39], pričom tieto úhrady vychádzajú z v tom čase platného ZKL k 1.7.2022. Náklady na triedy NYHA III a IV boli však v rámci spomínanej konania posudzované spoločne, pričom celkové náklady pre obe triedy činili 178,89 €, mesačne 14,91 €. DR pre účely FER lieku Vyndaqel tieto náklady rozdelil proporčne medzi obe skupiny.

Tabuľka 20: Mesačné náklady na liečbu srdcového zlyhávania

Skupina liečiv	Zastúpenie*	Úhrada na mesiac
ACEi	42 %	2,39 €
ARB	15 %	1,60 €
ARNi	44 %	138,34 €
MRA	66 %	7,65 €
BB	75 %	3,56 €
Ivabradín	27 %	15,74 €
Diuretiká	81 %	0,98 €
Náklady spolu**		74,45 €

ACEi - inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu; ARB - blokátory receptorov angiotenzínu II; ARNi - inhibítory angiotenzínových receptorov a neprilyzín; MRA - antagonisty mineralokortikoidných receptorov

*údaje získané z kvalitatívneho prieskumu v rámci publikovaného farmako-ekonomického rozboru v rámci konania ID 22820

**vážený priemer nákladov a zastúpenia jednotlivých liečiv

Zdroj: [35, 39]

Tabuľka 21: Náklady na manažment ochorenia v závislosti od NYHA triedy

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Celkové náklady na triedy NYHA (ID 22820)	65,12 €	98,19 €	178,89 €	178,89 €
Mesačné náklady na triedy NYHA (ID 22820)	5,43 €	8,18 €	14,91 €	14,91 €
Mesačné náklady na triedy NYHA (vr. SOC)*	79,88 €	82,63 €	89,36 €	89,36 €

*prezentované náklady sú kalkulované s nákladmi na lieky uvedené v tabuľke vyššie (74,45 €)

Zdroj: [35, 39]

Náklady na hospitalizácie

DR predložil náklady na hospitalizáciu bez potreby chirurgického alebo intervenčného zákroku vo výške 1 321,94 eur bez ohľadu na triedu NYHA, ktoré boli prevzaté z farmako-ekonomického rozboru v rámci konania ID 24024 [41]. Tieto údaje vychádzali z kvalitatívneho prieskumu realizovaného s odborníkmi na manažment srdcového zlyhania na Slovensku v roku 2022 [42].

Náklady na hospitalizáciu boli v modeli implementované pre každú triedu NYHA (počet hospitalizovaných pacientov v každej triede NYHA krát jednotkové náklady na hospitalizáciu bez potreby chirurgického alebo intervenčného zákroku), v každom cykle a pre každé rameno. Celkové náklady na jeden cyklus boli vypočítané ako suma nákladov vo všetkých triedach NYHA (I-IV) v rámci daného cyklu.

V modeli sa do výpočtu nákladov na hospitalizáciu implementujú iba údaje vychádzajúce z miery hospitalizácie zo všetkých príčin.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Sme však toho názoru, že predmetné nastavenie plne nereflektuje progres ochorenia a s ním súvisiace vyššie náklady na hospitalizáciu s vyššou triedou NYHA t.j. ťažší zdravotný stav (NYHA III, IV) si vyžaduje vyššie náklady na hospitalizáciu, v modeli sa však aplikujú rovnaké náklady pre každú triedu NYHA. Máme za to, že predložené nastavenie je spojené s určitou mierou neistoty, ktorá však pravdepodobne nebude mať veľký vplyv na výsledný ICUR.

Náklady na NU

Náklady na mierne až stredne závažné NU (hnačka a infekcia močového traktu) DR prevzal z nedávno publikovaných farmako-ekonomických rozborov uvedených v Tabuľka 22 [39; 43]. Náklady na NU v rámci jedného cyklu boli v modeli vypočítané ako počet živých pacientov pokračujúcich v liečbe v danej NYHA triede a v danom cykle krát celkové náklady na NU v ramene, prepočítané cez pravdepodobnosť ich výskytu na cyklus, ktoré vychádzali z ATTR-ACT štúdie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. V budúcnosti predpokladáme dodatočné náklady súvisiace s výskytom ďalších NU, ktoré boli reportované v klinických štúdiách ATTR-ACT a LTE. Tie však budú mať pravdepodobne zanedbateľný vplyv na výsledný ICUR.

Tabuľka 22: Náklady na nežiaduce udalosti

Nežiaduce udalosť	Náklad	Zdroj
Hnačka	16,69 €	ID 23326 [43]
Infekcia močového traktu	15,04 €	ID 22820 [39]

Zdroj: [35, 39, 43]

Náklad na terminálne štádium

U pacientov, ktorí počas modelového cyklu zomreli, bol aplikovaný jednorazový náklad na terminálne štádium ochorenia v plnom rozsahu vo výške 1 232,66 eur, ktorý DR prevzal z publikovaného FER lieku Verquvo [44]. Náklady na terminálne štádium boli vypočítané pre každý cyklus a násobené počtom úmrtí v prislúchajúcom cykle pre obe ramená.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil model, v ktorom sa výsledok prepočítava priamo, bez potreby zapojenia makier a výpočet sa realizuje okamžite. V niekoľkých prípadoch v modeli vznikli problémy s prerátavaním výsledkov po úpravách, model vtedy neprepočítal hodnoty, hoci vstupy boli správne nastavené. Z tohto dôvodu sme museli niektoré prepojenia aktualizovať dvojklikom na bunku, po čom už model fungoval správne.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme opravený ekonomický model dodaný DR v odpovedi na výzvy č.2 po úprave veku na 74 rokov a v nastavení, v ktorom model predpokladá na začiatku 100% pacientov nažive.

Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Liečivo tafamidis v základnom scenári pri požadovanej úhrade [REDACTED] nespĺňa kritéria nákladovej efektívnosti. Hodnota ICUR sa v prípade porovnania tafamidis s BSC pohybuje na úrovni [REDACTED] eur/QALY. Prahová hodnota vypočítaná podľa Vyhlášky 298/2022 Z. z. za rok 2023 je na úrovni 180 425 €/QALY.

Tabuľka 23: Výsledky základného scenára predloženého DR

	Tafamidis	BSC	Δ Tafamidis vs. BSC
PRÍNOSY			
LY (nediskontované)			
NYHA I			
NYHA II			
NYHA III			
NYHA IV			
QALY			
NYHA I			
NYHA II			
NYHA III			
NYHA IV			
NÁKLADY (€)			
Náklady spolu			
Náklady na lieky			
Náklady na hospitalizáciu			
Náklady na nežiaduce udalosti			
Náklady na manažment ochorenia			
Náklady na terminálne štádium			
ICUR €/QALY			
Prahová hodnota - násobok*			
Prahová hodnota v eur*			180 425

*doplnené NIHO, je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

Zdroj: [35]

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

V základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- V modeli je opravený výpočet CV mortality, ktorá bola v DR nastavení umelo znížená na približne polovicu.
- V modeli je aplikovaná zmena zotrvania na liečbe na základe návrhu NICE - v modeli od 81. mesiaca predpokladáme konštantné zotrvanie na liečbe. Týmto spôsobom nevzniká nesúlad medzi generovaním prínosov a neregenerovaním nákladov.
- Miera hospitalizácie zo všetkých príčin pre triedu NYHA IV v ramene BSC je rovnaká ako miera hospitalizácie v triede NYHA IV v ramene Vyndaqel, t.j. 1,0573.
- Kvalita života v triede NYHA IV v ramene Vyndaqel je rovnaká ako v ramene BSC, t.j. 0,149; kvalita života zohľadňuje vek pacienta.
- Do celkových výdavkov sme zapracovali výdavky na polovicu nespotrebovaného balenia.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, tafamidis pri požadovanej úhrade ■■■ eur/balenie dosahuje ICUR voči BSC na úrovni **341-tisíc eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny (prahová hodnota pre porovnanie s BSC je 180 425 € / 1 QALY).

Liečba liekom Vyndaqel sa v celoživotnom časovom horizonte spája s prínosom v celkovom prežívaní (nediskontovaný inkrement ■■■ LY v porovnaní s BSC), pričom pacienti zotrvávajú dlhší čas v nižších štádiách závažnosti ochorenia (nižších triedach NYHA). To sa prejavuje v prínose QALY (■■■ QALY v porovnaní s BSC).

Z hľadiska nákladov je rameno s liekom Vyndaqel v porovnaní s BSC nákladnejšie, inkrementálne náklady sú vo výške ■■■-tisíc eur, pričom najvyššiu časť nákladov tvoria náklady na lieky (inkrementálne náklady na lieky sú na úrovni ■■■-tisíc eur).

Aby bolo liečivo tafamidis nákladovo efektívne, požadovaná úhrada môže byť maximálne ■■■ eur za balenie Vyndaqel, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 9 423,97 eur.

Tabuľka 24: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	Vyndaqel	BSC	Δ Vyndaqel vs. BSC
PRÍNOSY			
LY (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
NYHA I	■■■	■■■	■■■
NYHA II	■■■	■■■	■■■
NYHA III	■■■	■■■	■■■
NYHA IV	■■■	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■	■■■
NYHA I	■■■	■■■	■■■
NYHA II	■■■	■■■	■■■
NYHA III	■■■	■■■	■■■
NYHA IV	■■■	■■■	■■■
NÁKLADY (€)			
Náklady spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady na lieky	■■■	■■■	■■■
Náklady na hospitalizáciu	■■■	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment ochorenia	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálne štádium	■■■	■■■	■■■
ICUR €/QALY			341 483
Prahová hodnota - násobok			10
Prahová hodnota v eur			180 425

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 25: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	■■■
Stredná	■■■
Vysoká	■■■

Odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■% z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3, to znamená úhradu maximálne ■■■■ eur za balenie Vyndaqel (zľava ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL). Diskusiu uvádzame nižšie, detailnejšie sú jednotlivé aspekty vysvetlené v časti 3.2:

- V NICE bol použitý rozdielny typ výpočtu mortality (celková mortalita v bežnej populácii + špecifická mortalita pre ochorenie), ktorý bol metodicky konzervatívnejší ako spôsob použitý na Slovensku. Hoci prístup použitý na Slovensku považujeme za akceptovateľný, keďže Slovensko vykazuje relatívne vysoký počet úmrtí z KV príčin, máme za to, že pri predmetnom modelovaní môže dochádzať k nižším rizikám úmrtia ako by dochádzalo pri rovnakom nastavení v zahraničí.
- Modelovanie viacerých parametrov modelu na základe NYHA stavu je podľa klinických odborníkov prílišným zjednodušením reálnej praxe.

- Evidujeme v NICE diskusiu ohľadom subjektívnosti hodnotenia stavov NYHA v klinickej praxi, čo je spojené s neistotou vo vstupoch modelu.

Výpočet prechodových pravdepodobností pre placebo rameno je neistý vzhľadom na výrazne nižší počet pacientov v jednotlivých NYHA triedach v porovnaní s ramenom tafamidis

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

Za základný scenár považujeme opravený ekonomický model dodaný DR v odpovedi na výzvy č.2, po úprave veku na 74 rokov a v nastavení, v ktorom model predpokladá na začiatku 100% pacientov nažive. V základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok tafamidisu voči BSC. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Liečivo tafamidis preukázalo klinický prínos voči BSC (+■■■ QALY), kategorizovanie lieku Vyndaqel by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s wtATTR-CM na Slovensku.

Tafamidis pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. Tafamidis dosahuje ICUR voči BSC vo výške **341-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je 180-tisíc €/QALY. Aby tafamidis bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne ■■■ eur za balenie Vyndaqel, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 9 423,97€.

Výsledok je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo spôsobu výpočtu mortality a z metodických rizík pri využití NYHA stavov. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ € (zľava ■■■% oproti navrhovanej úhrade vo verejnej lekárni).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme sumárnu úhradu VZP za Vyndaqel v tretí rok vo výške ■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava (■%), ktorá je v NIHO nastavení potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou pri výpočte počtu nových pacientov.

Pri NIHO odporúčanej minimálnej zľave (■%) odhadujeme dopad kategorizácie Vyndaqel v tretí rok vo výške ■ mil. eur. Pri DR požadovanej úhrade by bol dopad v tretí rok ■ mil. eur. Podrobné výsledky uvádzame v tabuľkách nižšie.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Pri hodnotení dopadu na rozpočet sa vyjadrujeme k nastaveniu s DR predpokladanou neverejnou úhradou vo výške ■ eur za balenie, ktorú DR považoval za nákladovo efektívnu. V modeli dopadu na rozpočet sa aplikuje relatívna intenzita dávky zo štúdie ATTR-ACT (97,67 %). DR v analýze očakával zaradenie do ZKL k 1.2.2023, za realistický termín považujeme 1.5.2023, čo sme následne aplikovali do modelu dopadu na rozpočet v základnom scenári.

DR v pôvodne dodaných podkladoch nevysvetlil dostatočne, akým spôsobom odvodil predpokladaný počet začínajúcich pacientov na tafamidis. Po emailovej komunikácii DR objasnil, že postupoval nižšie uvedeným spôsobom (Tabuľka 26):

Tabuľka 26: Spôsob odvodenia počtu nových pacientov na tafamidis podľa DR

	Výpočet	Zdroj podľa DR	Počet pacientov
Počet obyvateľov	5 449 270	NCZI: Zdravotnícka ročenka 2021	
Prevalencia SZ v SR	2,3%	Goncalvesova E, Dankova M.: Čo vieme o epidemiológii srdcového zlyhávania na Slovensku a vo svete. Vnitř Lék 2018; 64(9): 839–846	125 333
EF≥40%	57%	Goncalvesova E, Dankova M.: Čo vieme o epidemiológii srdcového zlyhávania na Slovensku a vo svete. Vnitř Lék 2018; 64(9): 839–846	71 440
Hypertrofia LK	28%	Elliot PM et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal (2014) 35, 2733–2779	20 003
Prevalencia ATTR-CM	1,3%	AbouEzzeddine OF, a kol.: Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2021;6(11):1267-1274	260

Podiel pacientov s wtATTR CM	76%	Maurer SM, a kol.: Tafamidis Treatment for Patients with transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-16	198
Podiel pacientov s onkologickým ochorením	25%	Khan MS et al. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. European Journal of Heart Failure (2020) 22, 1032–1042	49
Podiel pacientov s NYHA IV	7%	Störk S et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. Clin Res Cardiol (2017) 106:913–922	13
Počet pacientov vhodných na liečbu tafamidisom			135

SZ = srdcové zlyhávanie; EF = eječná frakcia ; LK = ľavá komora

Zdroj: [35]

Tabuľka 27: Schéma iniciácie liečby nových pacientov podľa DR v období od 2/2023 – 12/2027

Rok/mesiac	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	Spolu
2023	0	1*	4	2	2	2	1	1	3	2	3	2	23
2024	2	2	2	2	2	2	1	2	3	3	3	3	27
2025	2	2	2	2	3	2	2	2	3	3	3	2	28
2026	2	1	2	2	2	3	2	2	2	3	2	2	25
2027	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	22
Spolu noví pacienti (2023-2027)													125

*DR predpokladaný termín zaradenia lieku Vyndaqel do ZKL

Zdroj: [35] upr. NIHO

Tabuľka 28: Odhad počtu liečených pacientov podľa DR v období od 2/2023 – 12/2027

	2023	2024	2025	2026	2027
Noví liečení pacienti za rok	23	27	28	25	22
Celkový počet pacientov	23	50	77	101	121

Zdroj: [35] upr. NIHO

Predpokladaný odhad nových pacientov, u ktorých bude liečba iniciovaná v období od 2/2023 (DR predpokladaný termín zaradenia lieku Vyndaqel do ZKL) do 12/2027 je uvedený v Tabuľka 27. Predpokladaný odhad DR všetkých pacientov za rovnaké obdobie je uvedený v Tabuľka 28.

Pri výpočte dopadu na rozpočet DR vychádza z nasledujúcich predpokladov.

- DR vo výpočte dopadu na rozpočet počíta s nákladmi na mesiac liečby (=modelový cyklus 30,44 dňa) liekom Vyndaqel, pričom tieto náklady aplikuje na základe počtu pacientov, ktorí sa v danom mesiaci liečia, na základe predpokladu o počte pacientov začínajúcich liečbu (vlastný odhad) a zohľadnenia predpokladu prerušenia liečby.
- DR predpokladá dĺžku liečby na úrovni 67 mesiacov, čo bol medián prežitia pacientov v skupine liečených liekom Vyndaqel v štúdiu LTE ATTR-ACT [19]. Vzhľadom na fakt, že DR predložil analýzu dopadu na rozpočet kalkulovanú na obdobie 5 rokov (t.j. 60 mesiacov), všetci pacienti zotrávajú na liečbe do konca obdobia 2027.
- V analýze dopadu na rozpočet DR aplikoval aj predpoklad o prerušení liečby vychádzajúci z údajov prerušenia liečby z klinickej štúdie ATTR-ACT (aplikované aj v modeli pri výpočte nákladovej efektívnosti). Miera prerušenia liečby v každom ďalšom cykle bola na úrovni 0,15 %.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v Tabuľka 29 a Tabuľka 30.

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR pre liek Vyndaqel, rozpočítané na roky (zaradené od 2/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
Pacienti užívajúci Vyndaqel	23	49	76	100	120
Počet spotrebovaných balení	134	427	750	1 049	1 310
Náklady na Vyndaqel (€)	■	■	■	■	■

Zdroj: [35]

Tabuľka 30: Suma úhrad a predpokladaná spotreba balení lieku Vyndaqel podľa období (zaradené od 2/2023)

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet spotrebovaných balení	159	453	777
Náklady na Vyndaqel (€)	■	■	■

Zdroj: [35]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme predpokladané počty nových pacientov na tafamidise v jednotlivých rokoch. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Súhlasíme so spôsobom odvodenia počtu prevalentných pacientov okrem odrátania onkologických pacientov, keďže DR v indikačnom obmedzení nenavrhuje takéto obmedzenie úhrady lieku. Odrátanie pacientov v NYHA IV je vhodné, keďže je to súčasťou NIHO navrhovaného indikačného obmedzenia. Za prevalentných považujeme 184 pacientov. To predstavuje pacientov, ktorí budú už v čase zaradenia vhodní na liečbu Vyndaqel a po kategorizovaní by ju mohli začať relatívne skoro.
- Ročnú incidenciu odhadujeme na úrovni 25% z prevalence. Odvodzujeme to z mediánovej dĺžky prežívania pacientov 3,6 roka diskutovanej v časti 3.1.2, z čoho odhadujeme priemerné prežívanie na úrovni 4 rokov. V dopade na rozpočet rátame s incidentnými pacientmi od druhého roku.
- DR predpokladá, že z počtu vhodných pacientov 135, ■ začne liečbu Vyndaqelom v priebehu 5 rokov. To predstavuje penetráciu na úrovni ■%. Akceptujeme mieru penetrácie na tejto úrovni, predpokladáme však, že bude dosiahnutá už v druhom roku, pričom v prvom roku bude nábeh polovičný. Predpokladáme teda, že ■% z prevalentných pacientov začne liečbu v prvom roku a v druhom roku ďalších ■%. Z incidentných pacientov začne každý rok liečbu ■% pacientov od druhého roku. Začiatok liečby predpokladáme rovnomerný po mesiacoch.

Neakceptujeme predpokladaný termín zaradenia lieku Vyndaqel do ZKL od 02/2023. Odhadovaný termín podľa NIHO je 05/2023. Model sme preto upravili. Model počíta s prvými pacientami od 05/2023 (hárok PTS_5-2022, do buniek C3-F3 bola vložená 0).

Neakceptujeme mieru prerušenia liečby na úrovni 0,15 %. Za presnejší odhad považujeme, ak by sa pri výpočte vychádzalo z podielu prerušenia v rámci 56 mesačného obdobia, keďže projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO je realizovaný na rovnaké obdobie (od mája 2023 – koniec decembra 2027). Miera prerušenia tak odráža reálnejší stav vychádzajúci priamo zo štúdie. Zároveň podľa doposiaľ zistených skutočností je ochorenie špecifické pre staršiu populáciu, u ktorej sa predpokladá vyššia miera prerušenia liečby z dôvodu ďalších pridružených komorbidít. Model sme preto upravili, pričom nami predpokladaná mesačná miera prerušenia liečby je ■%.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme sumárnu úhradu VZP za Vyndaqel v tretí rok vo výške ■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava (■%), ktorá je v NIHO nastavení potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou pri výpočte počtu nových pacientov.

Pri NIHO odporúčanej minimálnej zľave (■%) odhadujeme dopad kategorizácie Vyndaqel v tretí rok vo výške ■ mil. eur. Pri DR požadovanej úhrade by bol dopad v tretí rok ■ mil. eur. Podrobné výsledky uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 31, Tabuľka 32, Tabuľka 33).

Tabuľka 31: Schéma iniciácie liečby nových pacientov podľa NIHO v období od 05/2023 – 12/2027

Rok/mesiac	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	Spolu
2023	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5	5	38
2024	5	5	5	5	9	9	9	9	9	9	9	9	90
2025	9	9	9	9	6	6	6	6	6	6	6	6	85
2026	6	6	6	6	4	4	4	4	4	4	4	4	52
2027	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	43

Poznámka: údaje za jednotlivé mesiace sú zaokrúhlené.

Zdroj: [35] upr. NIHO

Tabuľka 32: Odhadovaný dopad na rozpočet v NIHO nastavení po rokoch

	2023	2024	2025	2026	2027
Noví liečení pacienti	38	90	85	52	43
Celkový počet pacientov	38	127	227	266	292
Počet spotrebovaných balení	166	892	1 978	2 584	2 894
Náklady na Vyndaqel pri požadovanej úhrade ■ eur	■	■	■	■	■
Náklady na Vyndaqel pri nákladovo efektívnej úhrade ■ eur	■	■	■	■	■
Náklady na Vyndaqel pri NIHO odporúčanej úhrade ■ eur	■	■	■	■	■

Zdroj: [35] upr. NIHO

Tabuľka 33: Odhadovaný dopad na rozpočet v NIHO nastavení po obdobiach

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet spotrebovaných balení	339	1 287	2 228
Náklady na Vyndaqel pri požadovanej úhrade ■ eur	■	■	■
Náklady na Vyndaqel pri nákladovo efektívnej úhrade ■ eur	■	■	■
Náklady na Vyndaqel pri NIHO odporúčanej úhrade ■ eur	■	■	■

Zdroj: [35] upr. NIHO

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvní predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukázali prínos liečby liekom Vyndaqel u wtATTR-CM pacientov v ukazovateli celková mortalita (pre triedy NYHA ■■■), mortalita z KV príčin (pre triedy NYHA ■■■), v pohybových schopnostiach (hodnotených 6MWT), ako aj na kvalitu života (dotazníky KCCQ-OS a EQ-5D-3L), čo má v konečnom dôsledku dopad nie len na zlepšenie zdravotného stavu pacientov samotných, ale aj na ich spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie predmetnej liečby. Zároveň neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníci A sa vyjadrili, že zavedenie lieku Vyndaqel do klinickej praxe nepredstavuje výzvu pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, pre ich etické presvedčenie ani ich tradičné role. Naopak,

odborník A považuje za potrebné mať k dispozícii účinný liek pre pacientov s ATTR kardiomyopatiou, ktorí majú veľmi nízku kvalitu života aj prognózu.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie tafamidisu ukrojí značnú časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 0.

Vzhľadom na to, že tafamidis 61mg je kapsula podávaná perorálne 1xdenne a po predpísaní lieku kardiológom si ju pacient podáva sám v domácom prostredí, neexistujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii.

Odborník A tiež uviedol, že momentálne pre všetkých pacientov s wtATTR-CM nie je k dispozícii žiadna farmakologická liečba (okrem podpornej symptomatickej liečby), ktorú zároveň odborník A považuje za nedostatočnú. Hradením predmetnej technológie by sa tým pádom sprístupnila nová a účinná liečba pre všetkých pacientov s predmetným ochorením.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Tafamidis sa podáva perorálne vo forme tabliet, pacient užíva liek samostatne. Tafamidis sa má pridať k štandardnej starostlivosti pri liečbe pacientov s transtretínovou amyloidózou. V rámci tejto štandardnej starostlivosti majú lekári pacientov monitorovať a pokračovať v posudzovaní potreby inej liečby vrátane potreby orgánovej transplantácie.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia, sa hradená liečba môže indikovať dospelým pacientom s transtretínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (ATTR-CM) 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. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa platného SPC sa liečba pacientov má začať pod dohľadom odborného lekára (kardiológa) so skúsenosťami v liečbe pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou. Pred začiatkom podávania tafamidisu sa má vykonať etiologická diagnostika, aby sa potvrdila wtATTR-CM a vylúčila AL amyloidóza, a to prostredníctvom príslušných vyhodnocovacích nástrojov (viď. kapitola 3.1.3, diagnostika ochorenia). Zároveň sa odporúča začať užívať Vyndaqel čo najskôr v priebehu ochorenia, aby klinická prospešnosť z hľadiska progresie ochorenia mohla byť evidentnejšia. Naopak, keď je kardiologické poškodenie súvisiace s amyloidom pokročilejšie, ako pri NYHA III. triedy, rozhodnutie o tom, či začať alebo pokračovať v liečbe je na posúdení lekára, so skúsenosťami s liečbou pacientov s amyloidózou alebo kardiomyopatiou.

Odborník A sa vyjadril a zároveň tiež potvrdil, že nové liečivo by malo byť predpisované kardiológ so skúsenosťou liečby srdcovej amyloidózy a kardiomyopatií v Ústavoch pre liečbu srdcovocievnych ochorení, a to pacientom s wtATTR kardiomyopatiou a hrúbkou steny $LVK \geq 12\text{mm}$, $6\text{MWT} \geq 100\text{m}$, $\text{NT-proBNP} \geq 600\text{ng/l}$ a anamnézou SZ: aspoň jedna hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo klinické príznaky a prejavy srdcového zlyhávania (objemové preťaženie alebo zvýšené intrakardiálne tlaky) bez hospitalizácie, ktoré vyžadujú liečbu diuretikami.

Pri odpovedi na otázku, či sa hodnotené liečivo v niektorých indikáciách používa nad rámec SPC (off label), odborník A uviedol, že sa k predmetnej záležitosti nevie vyjadriť, keďže sa hodnotené liečivo v súčasnosti v schválených indikáciách nepoužíva. Zároveň však uviedol, že ak by sa aj používalo, tak pravdepodobne by išlo o skupinu pacientov s ATTR v triede NYHA IV.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

V rámci hodnotenia nám neboli poskytnuté vstupy od pacientov. Predpokladáme však, že po zavedení predmetnej technológie môžu pacienti očakávať zlepšenie v oblasti obnovenia životnej vitality (vplyv na insomniu, návrat sexuálneho apetítu), zlepšenia pohyblivosti (návrat k športovým aktivitám) a celkového fyzického (menšia slabosť, závraty, únava, bolesti) a psychického stavu (zníženie stresu, depresie, úzkosti, strachu) súvisiaceho s predmetným ochorením. Náš predpoklad vychádza z klinického hodnotenia predmetnej liečby realizovanej NIHO, ako aj z výsledkov štúdie monitorujúcej vplyv ochorenia na kvalitu života pacientov s ATTR-CM a ich rodinných príslušníkov [14].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníci A sa vyjadrili, že aktuálne nie je k dispozícii žiadna farmakologická liečba, preto všetci pacienti s wtATTR-CM majú v súčasnosti rovnaký prístup k liečbe, keďže podstupujú iba symptomatickú liečbu.

Okrem toho každodenné podávanie liečiva si nevyžaduje dochádzanie za predmetnou technológiou (pacient si ju podáva sám v domácom prostredí), a preto po splnení indikačných kritérií bude hodnotená liečba po jej predpísaní kardiológom prístupná všetkým pacientom v rovnakej miere. Jediné riziko v rámci rovnosti v prístupe je spojené s dochádzaním pacientov do kardiologických centier iba v troch slovenských mestách (Bratislava, banská Bystrica a Košice) z dôvodu diagnostikovania a evidencie týchto pacientov, ako aj predpisovania predmetnej liečby.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Keďže v rámci hodnotenia nám neboli poskytnuté vstupy od pacientov, neidentifikovali sme žiadne špecifické informácie o vplyve liečby tafamidisom na prácu a každodenný život pacientov. Avšak z dôvodu predtým spomínaného klinického prínosu a štúdie monitorujúcej kvalitu života pacientov s predmetným ochorením očakávame pozitívny vplyv tafamidisu v porovnaní s komparátorom.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na nezapojenie sa pacientov na Slovensku do hodnotenia lieku Vyndaqel, na túto otázku nevieme v dostatočnej miere odpovedať. Eviduje však skutočnosť spojenú s problematickou diagnostikou predmetného ochorenia (oneskorená diagnostika; nesprávna diagnostika; nesprávne zvolená liečba; nedostatočná informovanosť zdravotníckych pracovníkov z dôvodu zriedkavého výskytu ochorenia) [14], a s tým súvisiacu frustráciu a nedôveru pacientov voči systému zdravotnej starostlivosti. Preto považujeme za potrebné edukovať lekárov ako aj pacientov o predmetnom ochorení, jeho rizikách ako aj spôsoboch a možnostiach súčasnej liečby.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Vyndaqel sa podáva dospelým pacientom. Z dôvodu predĺženého polčasu rozpadu tafamidisu majú ženy vo fertilnom veku počas liečby tafamidisom a počas jedného mesiaca po ukončení liečby používať antikoncepčné prostriedky. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní tafamidisu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách však preukázali vývojovú toxicitu, preto sa tafamidis neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Prípadné dojčenie tiež nie je odporúčané, keďže liečivo prechádza do materského mlieka a v súčasnosti nie je známy jeho vplyv na dieťa. Zároveň, nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa užívania tafamidisu po orgánovej transplantácii, preto sa má liečba tafamidisom ukončiť u pacientov, ktorí podstúpia orgánovú transplantáciu [15].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia

pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.

Autori: Mgr. Zuzana Vince Kázmérová, PhD.

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Vince Kázmérová Z., Palenčár, M. Kozák, D.; Liečivo tafamidis (Vyndaqel) na liečbu dospelých pacientov s transtyreťínovou amyloidózou divokého typu (wild type) s kardiomyopatiou (ATTR-CM). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 14; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] Marianna Fontana, MD. Cardiac amyloidosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Uptodate, Aug 16, 2022.
- [2] Paleček T, Krejčí J.: Studie ATTR-ACT: přelom v léčbě transthyretinové srdeční amyloidózy. Interv Akut Kardiol 2019; 18(1): 45–48.
- [3] Kubánek M. a kol.: Transthyretinova kardiomyopatie – významná příčina srdečního selhání s novými možnostmi diagnostiky a léčby. Interni Med. 2019; 21(2): 88–91.
- [4] Maurer SM, a kol.: Tafamidis Treatment for Patients with transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-16.
- [5] Pavia PG, a kol.: Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal (2021) 23, 512-526
- [6] European Society of Cardiology: Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 42, 3599_3726.
- [7] AbouEzzeddine OF, a kol.: Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2021;6(11):1267-1274.
- [8] Goncalvesova E, Dankova M.: Čo vieme o epidemiológii srdcového zlyhávania na Slovensku a vo svete. Vnitř Lék 2018; 64(9): 839–846.
- [9] NCZI. ČINNOSŤ KARDIOLOGICKÝCH AMBULANCIÍ V SLOVENSKEJ REPUBLIKE 2020, správa z publikovaných výstupov, 07/09/2022. <https://data.nczisk.sk/statistickevystupy/Kardiologia/CinnostkardiologickychambulanciivSR2020.pdf>
- [10] Florian Kocher, Alex Kaser, Felix Escher, Jacob Doerler, Marc-Michael Zaruba, Moritz Messner, Christine Mussner-Seeber, Agnes Mayr, Hanno Ulmer, Stephanie Schneiderbauer-Porod, Christian Ebner, Gerhard Poelzl Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. ESC Heart Failure 2020;7:3919–3928
- [11] Laroussi Mohamed-Salem, J. J. Santos-Mateo, J. Sánchez-Serna, Á. Hernández-Vicente, Rafael Reyes-Marle, M. I. Castellón Sánchez, M^a Antonia Claver-Valderas, E. González-Vioque, F. J. Haro-Del Moral, P. García-Pavía, D. Pascual-Figal Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. International Journal of Cardiology Volume 270, 1 November 2018, Pages 192-196.
- [12] Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation 2005; 112(13): 2047–2060.
- [13] Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1; 66(21): 2451–2466.
- [14] David Rintell, Dena Heath, Florencia Braga Mendendez, Elizabeth Cross, Theodore Cross, Vincent Knobel, Bruno Gagnon, Cameron Turtle, Alan Cohen, Edward Kalmykov & Jonathan Fox. Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. Orphanet Journal of Rare Diseases volume 16, Article number: 70 (2021)
- [15] SPC lieku Vyndaqel 61 mg mäkké kapsuly
- [16] EMA: Vyndaqel. Tafamidis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel#overview-section>
- [17] European Commission: Union Register of medicinal products - Vyndaqel; EU/1/11/717 [online, citované dňa 15.6.2022], dostupné na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h717.htm>
- [18] Európska lieková agentúra: Orphan Maintenance Assessment Report- Vyndaqel (tafamidis) [online, citované dňa 6.7.2022], dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyndaqel-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf.
- [19] Elliot P a kol.: Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2022;15:e008193. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193.
- [20] Maurer MS, Elliott P, Merlini G, Shah SJ, Cruz MW, Flynn A, Gundapaneni B, Hahn C, Riley S, Schwartz J, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Circ Heart Fail. 2017 Jun;10(6). pii: e003815. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003815. Review.
- [21] Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021 Feb;23(2):277-285. doi: 10.1002/ejhf.2027. Epub 2020 Nov 12.
- [22] ClinicalTrials.gov. Long-term Safety of Tafamidis in Subjects With Transthyretin Cardiomyopathy (NCT02791230). 2019; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02791230>. Accessed 21 September 2022.
- [23] NICE; Tafamidis for treating transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy Technology appraisal guidance [TA696] Published: 12 May 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta696/evidence>
- [24] Elliott P. Presented at the Heart Failure 2022 Congress, Madrid, Spain, May 21–24, 2022
- [25] Hanna M et al. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial) Am J Cardiol 2021;141:98–10.

- [26] Grogan M., Marla B. Sultan, Balarama Gundapaneni, Mazen Hanna. Long-term tafamidis treatment reduces the decline in quality of life among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy Oral presentation at the ISA congress 4.-8. sept 2022, Heidelberg,
- [27] Göhler A, Geisler BP, Manne JM, et al. Utility estimates for decision-Analytic modeling in chronic heart failure—Health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value in Health*. 2009;12(1):185-187.
- [28] Single Technology Appraisal Tafamidis for treating transthyretin amyloid cardiomyopathy [ID1531] Committee Papers. NICE. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta696/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9085381166>
- [29] Pfizer: ATTR-ACT Clinical Study Report (CSR Protocol B3461028), 2018, Data on File
- [30] Maurer MS., a kol.: Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail*, 2017 10
- [31] Slovenská transplantologická spoločnosť: Transplantácia srdca- Kontraindikácie Htx [online, citované dňa 13.7.2022], dostupné na: <https://www.transplant.sk/transplantacia-srdca>.
- [32] National Institute for Health and Care Excellence: Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Health Technology Assessment*, 2016.
- [33] Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health: CDR Pharmacoeconomic Review Report for Lancora. *Health Technology Assessment*. 2017.
- [34] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Entresto, ID 24024, [online, citované dňa 23.6.2022], dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/24024>.
- [35] Vyndaqel. Farmakoeconomický rozbor lieku pre účely kategorizácie lieku; doplnené o odpovede DR na výzvu na opravu a žiadosť o súčinnosť v rámci procesu kategorizácie. Dostupné na internet v rámci neverejnej zóny: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26195>
- [36] Raphael C, a kol.: Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93 (4): 476-482.
- [37] Ford E, Adams J, Graves N: Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. *BMJ Open*, 2012; 2
- [38] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10.
- [39] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Jardiance, ID 22820, [online, citované dňa 23.6.2022], dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22820>.
- [40] Mitro P, Farmakoterapia srdcového zlyhávania. *Via pract.*, 2009, roč. 6 (1): 7-9. <https://www.solen.sk/storage/file/article/81a4f4600e4215441fa854eb94137932.pdf>
- [41] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Entresto, ID 24024, [online, citované dňa 23.6.2022], dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/24024>.
- [42] Ondrušová M, Bónová M. Vybraný manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním a zníženou ejekčnou frakciou $\leq 40\%$ na Slovensku. 2022. Dostupné na: <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/vybrany-manazment-liecby-a-nakladovost-u-dospelych-pacientov-schronickym-srdcovym-zlyhavanim-a-znizenou-ejekcnou-frakciou-%e2%89%a4-40-na-slovensku/>
- [43] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Ponvory, ID 23326, [online, citované dňa 23.6.2022], dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23326>.
- [44] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Verquvo, ID 22856, [online, citované dňa 23.6.2022], dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/22856>.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo tafamidis (liek Vyndaqel) na liečbu transtyretínovej amyloidózy divokého typu (wild type) u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM)

Vstup odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	████████████████████
Pracovná pozícia	Prednosta ████████████████████████████████
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input checked="" type="checkbox"/> iné (uvedte): Prezidentka Slovenskej kardiologickej spoločnosti
Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom 	<ol style="list-style-type: none"> Redukcia mortality a hospitalizácií, zlepšenie subjektívneho stavu pacienta (QoL a funkčná kapacita) v porovnaní s pacientami dostávajúcimi placebo. Stabilizácia klinického stavu a zastavenie progresie ochorenia pri ochorení so zlou prognózou Áno, v klinických štúdiách bola dokázaná vysoko významná redukcia celkovej mortality a hospitalizácií z KV príčin, ako aj

zdravotnej starostlivosti?	signifikantne zlepšená funkčná kapacita a kvalita života pacientov v porovnaní so štandardnou symptomatickou liečbou.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Z otázky nie je jasné v akom časovom období? Doteraz sme identifikovali len málo pacientov aj z dôvodov zložitej diagnostiky a terapeutického nihilizmu. Nepredpokladám však viac ako 200 pacientov v nasledujúcich 4-5 rokoch. 2. Aj keď v klinických štúdiách bol lepší klinický stav v porovnaní s placebom už po 6 mesiacoch (6MWT a QoL), významný dopad na mortalitu sa zistil po 18 mesiacoch liečby. Za nevhodnú považujem začať liečbu pacientov vo funkčnej triede NYHA IV.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nepoužíva sa v schválených indikáciách, neviem sa vyjadriť, možno pacienti s ATTR v NYHA IV.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. V rámci diagnostiky sa riadime odporúčaniami ESC. V prípade podozrenia na amyloidózu u pacientov s príznakmi srdcového zlyhávania alebo kardiomyopatie, sa najskôr vylúči AL amyloidóza vyšetrením krvi a moču. V prípade negatívnych vyšetrení na AL amyloidózu, pacienta odosielame na kostnú scintigrafiu. Stupeň 2 alebo 3 kostnej scintigrafie potvrdzuje diagnózu ATTR amyloidózy srdca. U pacientov s oboma negatívnymi výsledkami a vysokom podozrení na amyloidózu, alebo oboma pozitívnymi výsledkami horeuvedených vyšetrení sa vykonáva endomyokardiálna biopsia. Biopsický materiál posielame do ČR, pretože v SR sa histologické a imunohistochemické vyšetrenie nevykonáva. Následne sa pacient odosiela na genetické vyšetrenie, ktoré dokáže o akú formu ATTR sa jedná: hereditárna alebo divokého typu. 2. Neexistuje žiadna iná kauzálna farmakologická liečba. Pacientom je podávaná iba symptomatická liečba srdcového zlyhávania – diuretiká 3. Nie neexistujú, aplikujeme odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti 4. Nie je schválená žiadna iná kauzálna liečba
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Tafamidis 61mg je kapsula podávaná perorálne 1xdenne. Po predpísaní lieku kardiológom si ho pacient podáva sám v domácom prostredí. Liek nemá v klinickej praxi komparátor.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V súčasnosti nemajú pacienti s ATTR kardiomyopatiou dostupnú žiadnu cieľnú liečbu.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Zavedenie lieku Vyndaqel do klinickej praxe nepredstavuje výzvu pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, pre ich etické presvedčenie ani ich tradičné role. Naopak, považujem za potrebné mať k dispozícii účinný liek pre pacientov s ATTR kardiomyopatiou, ktorí majú veľmi nízku kvalitu života aj prognózu.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kardiológ so skúsenosťou liečby srdcovej amyloidózy a kardiomyopatií (v Ústavoch pre liečbu srdcovocievnych ochorení) pacientom s ATTRwt kardiomyopatiou a hrúbkou steny ≥ 12 mm, $6MWT \geq 100$ m, NT-proBNP ≥ 600 ng/l a anamnézou SZ: aspoň jedna hospitalizácia pre srdcové zlyhávania alebo klinické príznaky a prejavy srdcového zlyhávania (objemové preťaženie alebo zvýšené intrakardiálne tlaky) bez hospitalizácie, ktoré vyžadujú liečbu diuretikami

Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • nie • •
• Hlavná správa	
<ul style="list-style-type: none"> • Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • • ATTR kardiomyopatia je infiltratívne ochorenie srdca s fatálnymi následkami, neliečení pacienti majú veľmi zlú prognózu. • Momentálne pre pacientov s týmto ochorením nemáme k dispozícii žiadnu farmakologickú liečbu, okrem podpornej symptomatickej liečby, ktorú považujeme za nedostatočnú • Liečba tafamidisom má signifikantný efekt na redukciu celkovej mortality a KV hospitalizácií ako aj zlepšenie klinického stavu pacienta hodnoteného 6MWT a dotazníkom kvality života, preto dostupnosť tafamidisu bude mať zásadný vplyv na našu klinickú prax a znižovanie kardiovaskulárnej úmrtnosti v SR. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka! 	

9.2. Vstupy patientských organizácií

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva tafamidis v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 žiadostí o súčinnosť e-mailom a 2 Výziev na opravu prostredníctvom portálu kategorizácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedi je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 / Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti/výzvy: 12.10.2022/18.10.2022	Dátum odpovede: 19.10.2022	
Pre štúdiu ATTR-ACT (NCT01994889) doplniť údaje o EQ-5D-3L index skóre pre skupiny tafamidis spolu a placebo.	DR poskytol požadované výsledky. Vzhľadom na to, že výsledky ešte neboli publikované, DR požadoval, aby inštitút najnovšie dáta ďalej nepublikoval.	Odpoveď akceptujeme. Informovali sme DR, že použité výsledky vo verejnom dokumente začerníme, pričom v neverejnej časti (ktorá je k dispozícii pre členov kategorizačnej komisie), budú všetky dáta nezačiernené.
Pre štúdiu LTE ATTR-ACT (NCT02791230) poskytnúť údaje ak sú k dispozícii o: a.) počte udalostí z KV príčin a mortalite z KV príčin HR (95% CI, p) pre skupiny pokračujúci v liečbe tafamidis a od placeba k tafamidisu b.) počte udalostí z KV príčin a mortalite z KV príčin HR (95% CI, p) pre podskupiny wtATTR, NYHA I+II a NYHA III c.) samostatné hodnotenie celkového prežívania, 5-ročnej miery prežívania, počtu udalostí z KV príčin a mortality z KV príčin iba pre pacientov s wtATTR v podskupine NYHA I+II a NYHA III. d.) údaje o počte pacientov s hospitalizáciou z KV príčin, n (%) a frekvencii hospitalizácií z KV príčin e.) údaje o kvalite života z dotazníka KCCQ-OS	DR poskytol väčšinu požadovaných výsledkov. c.) DR neposkytol údaje z celkového prežívania, 5-ročnej miery prežívania, počtu udalostí z KV príčin a mortality z KV príčin pre špecifickú subpopuláciu pacientov s wtATTR v podskupine NYHA I+II a NYHA III. Ako dôvod uviedol, že týmito údajmi nedisponuje z dôvodu malej veľkosti vzorky (podskupina z podskupiny). e.) DR poskytol údaje o kvalite života z dotazníka KCCQ-OS z dlhšieho časového obdobia (po 60 mesiacoch liečby tafamidisom) Vzhľadom na to, že výsledky ešte neboli publikované, DR požadoval, aby inštitút najnovšie dáta ďalej nepublikoval.	Odpoveď akceptujeme. Informovali sme DR, že použité výsledky vo verejnom dokumente začerníme, pričom v neverejnej časti (ktorá je k dispozícii pre členov kategorizačnej komisie), budú všetky dáta nezačiernené.

Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 23.11.2022	Dátum odpovede: 23.12.2022	
Predložiť doplnkový scenár, v ktorom sa pre odvodenie úmrtnosti používa súčet všeobecnej mortality v bežnej populácii a nadbytočnej mortality súvisiacej s ochorením (Disease-related excess mortality pre ATTR-CM). Nadbytočná mortalita má byť	Držiteľ registrácie z časových dôvodov nebol schopný predložiť doplnkový scenár, ktorý by zároveň obsahoval novšie klinické údaje pre tafamidis zo ATTR-ACT LTE štúdie. Zapracovanie najnovších údajov do modelu by podľa DR vyžadovalo dlhší	Odpoveď akceptujeme. Vzhľadom na to, že predložený doplnkový model inšpirovaný ERG obsahoval staršie klinické dáta, sme pre účely hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej liečby považovali za vhodnejšie použitie

<p>modelovaná spôsobom ako v anglickej HTA agentúre NICE, avšak môžu byť použité novšie klinické dáta (pre tafamidis rameno z ATTR-ACT LTE štúdie až do 80 mesačného sledovania). Nadbytočná mortalita má byť počítaná cez HR s ohľadom na NYHA stav. Podrobné vysvetlenie výpočtu je popísané v NICE Appraisal consultation committee papers; odsek: Survival modelling and NYHA-specific mortality risk, str. 332-336. Všeobecná mortalita v bežnej populácii má byť použitá z dát slovenského štatistického úradu podľa NIHO opraveného modelu.</p>	<p>časový rámec, ako je stanovená lehota 30 dní. Držiteľ registrácie však v snahe vyhovieť Ministerstvu/NIHO predložil doplnkový model (ďalej nazvaný „ERG model“), ktorý bol vytvorený na základe diskusie Držiteľa registrácie a ERG skupiny agentúry NICE. Predložený ERG model obsahuje prístup výpočtu všeobecnej mortality zo všeobecnej populácie a nadbytočnej mortality súvisiacej s ochorením. Pre účel adaptácie modelu na slovenské podmienky boli do modelu vložené lokálne údaje súvisiace s nákladmi na lieky, zdravotné stavy, hospitalizáciu a nežiaduce udalosti (náklady boli prevzaté z pôvodného farmako-ekonomického modelu lieku Vyndaqel), všeobecnou mortalitou v Slovenskej republike v roku 2019 (prepočítanú na kumulatívnu mortalitu) a diskontnou sadzbou na úrovni 5 %.</p>	<p>aktualizovaného slovenského modelu.</p>
<p>K opravenému modelu predložiť grafické znázornenie možnosti parametrizácie pri extrapolácii CV mortality zo štúdie. Je tiež potrebné predložiť zobrazenie štatistického fitu pomocou AIC a BIC hodnôt.</p>	<p>DR predložil požadované údaje.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Za najvhodnejšiu funkciu pri parametrizácii CV mortality sme vybrali Weibullovu funkciu, a to pre obe ramená.</p>
<p>Ku doplnkovému scenáru predložiť grafické znázornenie možnosti parametrizácie pri extrapolácii nadbytočnej mortality súvisiacej s ochorením. Je tiež potrebné predložiť zobrazenie štatistického fitu pomocou AIC a BIC hodnôt.</p>	<p>DR predložil požadované údaje.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

Žiadosť o súčinnosť číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 27.05.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 03.06.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Počty pacientov v tabuľke znázorňujúcej predpokladaný počet nových pacientov v nasledujúcich piatich rokoch sú zadané napevno. Prosíme o bližšie vysvetlenie skutočnosti, z akých zdrojov DR pri odhade pacientov vychádzal a akým spôsobom boli predpokladané počty nových pacientov odvodené.</p>	<p>DR sa pri odhade pacientov vhodných na liečbu opieral o doteraz publikované dáta jednak z retrospektívnych analýz, ako aj o odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku pacientov s ATTR kardiomyopatiou. Podľa retrospektívnej analýzy sledujúcej pacientov spĺňajúcich diagnostické kritériá (prítomnosť SZ, hrúbka steny $LK \geq 12\text{mm}$ a $EF \geq 40\%$) je podľa DR prevalencia ATTR CM v bežnej klinickej praxi 1,3%, čo v SR predstavuje 260 pacientov. Pri odhade počtu pacientov, ktorí budú vhodní na liečbu, DR vzal do úvahy indikáciu, pre ktorú žiada úhradu z verejného zdravotného poistenia, a to</p>	<p>Neakceptujeme predpokladané počty nových pacientov na tafamidise v jednotlivých rokoch. Súhlasíme so spôsobom odvodenia počtu prevalentných pacientov okrem odrátania onkologických pacientov, keďže DR v indikačnom obmedzení nenavrhuje takéto obmedzenie úhrady lieku. Odrátanie pacientov v NYHA IV akceptujeme, keďže je súčasťou NIHO navrhovaného indikačného obmedzenia. Bližšie odôvodnenie je popísané v časti 6.3.1.</p>

	<p>výlučne skupinu pacientov s divokým typom ATTR CM ako aj prognózu pacientov. Držiteľ registrácie predpokladá, že liečba bude indikovaná u pacientov s dobrou prognózou prežívania, preto vylúčil pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA IV a pacientov s pridruženým onkologickým ochorením. Výpočet pacientov sa opiera o doposiaľ publikované dáta, ktoré DR doložil v prílohe k odpovedi.</p>	
<p>Boli v odhade použité predpoklady o penetrácii pacientov na hodnotenú liečbu, t.j. aký podiel zo všetkých diagnostikovaných pacientov bude podliehať predmetnej liečbe?</p>	<p>Prevalenciu ATTR CM v SR Držiteľ registrácie odhaduje na úrovni 260 pacientov a v priebehu 5 rokov od zaradenia lieku do zoznamu kategorizovaných liekov. Držiteľ registrácie predpokladá začatie liečby liekom Vyndaqel 61mg u ■■■ pacientov s wtATTR CM.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Akceptujeme mieru penetrácie na úrovni, ktorú DR predložil. Predpokladáme však, že bude dosiahnutá už v druhom roku, pričom v prvom roku bude nábeh polovičný, bližšie vysvetlenie vid' kapitola 6.3.1.</p>