

Farmakoeconomická analýza pro léčivý přípravek

VYNDAQEL

v terapii transthyretinové amyloidní kardiomyopatie

Účinná látka: tafamidis

mechanismus účinku: stabilizace tetrameru transthyretinu

Výrobce: Pfizer

indikace dle SPC: Přípravek Vyndaqel je indikováný k léčbě dědičné transthyretinové amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).

Stav LP v ČR: Registrován, bez úhrady z prostředků veřejného ZP

Úhradové omezení: -

Relevantní komparátory:

V současné chvíli jsou omezené terapeutické možnosti tohoto onemocnění. Terapie se zaměřuje především na symptomatickou kompenzaci srdečního selhání. Jediným registrovaným LP, který zasahuje přímo do patofyziologického mechanismu je Vyndaqel (tafamidis). Ostatní látky jsou ve fázi výzkumu. Z tohoto důvodu jedinými relevantními komparátory jsou BSC a placebo. Pro účely této analýzy bylo použito placebo jako komparátor.^{1,2}

Specifikace analýzy:

- Byla realizována **Cost-utility** a **Cost-effectiveness** analýza
- Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků.
- Analýza je realizována z perspektivy nemocnice.

Výsledky a komentář:

Randomizované prospektivní dvojité zaslepené studie *Mauer et al.* publikovaná v roce 2018 zkoumala efekt podávání tafamidisu oproti placebu pacientům s ATTR-CM. 264 pacientů dostávalo tafamidis (80 mg nebo 20 mg) a 177 pacientů dostávalo placebo, medián věku byl 75 let, pacienti s SS NYHA IV nebyli zahrnuti do studie. Follow-up byl 30 měsíců. Primární parametry účinnosti byly „win ratio“, celková míra úmrtí a míra kardiovaskulárních hospitalizací. Pro objasnění parametru win ratio je zde citace ze strukturované žádosti o přiznání úhrady podávaného na SÚKL pro přípravek VYNDAQEL^{3,4}:

„Klinické studie jsou často navrženy tak, aby porovnávaly léčbu na základě více výsledků. Pro analýzu srovnání léčby z takové studie byl v roce 1999 navržen Finkelsteinův-Schoenfeldův test, který byl zobecněním Gehan-Wilcoxonova testu založeného na párovém srovnání pacientů. V roce 2012 Pocock et al. navrhli odhad založený na tomto konceptu, „Win Ratio“. Výsledkem je poměr, který udává počet pacientům z experimentálního ramene, kterým

se dařilo lépe než odpovídajícím pacientů z ramena léčeného placebem. Pacienti z experimentálního ramene jsou na základě jejich rizikových faktorů přiřazeni do dvojic k náhodně vybraným pacientům z kontrolního ramene. U každého páru je dále sledováno, kdo jako první dojde ke sledované události (smrt, hospitalizace etc.) a na základě této události je pak rozhodnuto, kterému rameni bude započítáno **win**.“

Tabulka č. 1.: Souhrn parametrů účinnosti ze studie Mauer et al. Pozn.: Čím vyšší hodnota win ratio, tím vyšší účinnost sledované intervence, opak HR a RR.

Win ratio ve prospěch Tafamidisu oproti placebu	HR v parametru "Míra přežití" tafamidis VS placebo	RR v parametru "Míra celkového přežití" tafamidis VS placebo	RR parametru CV hospitalizace tafamidis VS placebo NYHA I a II	RR parametru CV hospitalizace tafamidis VS placebo NYHA III
1,697 1,255 - 2,289 95 % CI	0,70 0,51 - 0,91 95 % CI	0,68 0,56 až 0,81 95 % CI	0,45	1,45

Za zmínku stojí stratifikace pacientů dle vstupního stupně závažnosti srdečního selhání dle NYHA. V parametru celkového úmrtí byla pozorována statisticky nevýznamná tendence k vyšší účinnosti u pacientů s NYHA I nebo II oproti NYHA III. Kdežto v parametru KV hospitalizace byl tafamidis statisticky účinnější, viz graf níže.

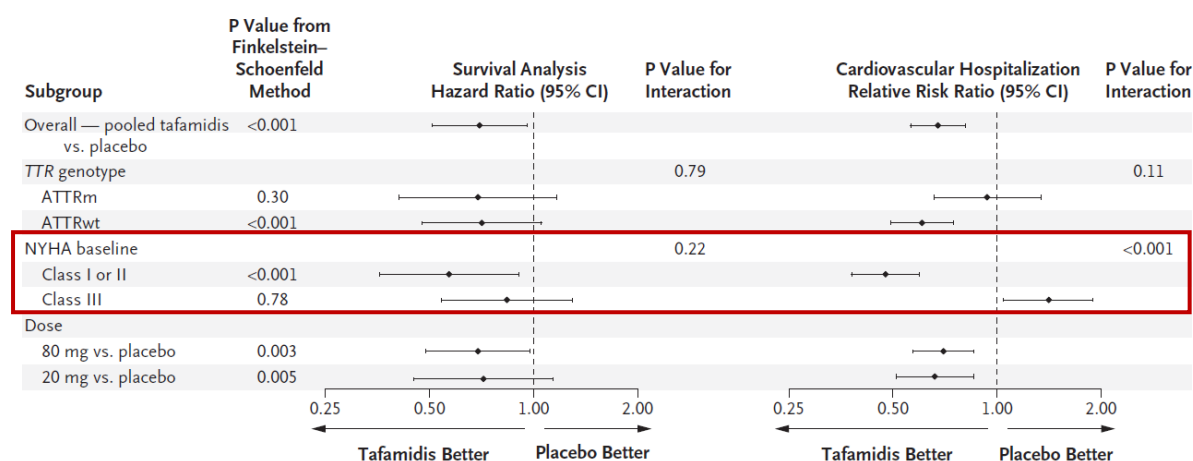


Figure 3. Overall and Subgroup Results as Calculated with the Use of the Finkelstein–Schoenfeld Method, All-Cause Mortality, and Cardiovascular-Related Hospitalizations.

All-cause mortality was evaluated with the use of a Cox proportional-hazards model, with treatment and stratification factors treated as covariates. The survival analysis interaction terms are based on a post hoc analysis. The frequency of cardiovascular-related hospitalizations was assessed with the use of a Poisson regression model. ATTRm denotes disease that results from an inherited autosomal dominant trait that is caused by pathogenic mutations in *TTR*, ATTRwt disease that results from the deposition of wild-type transthyretin protein, and NYHA New York Heart Association.

Obr. č. 1.: Parametry účinnosti tafamidisu u různých podskupin pacientů.

Bezpečnostní profil této látky je dle dosavadních informací více než dobrý. Dle zdrojové studie četnost všech nežádoucích účinků byla vyšší nebo stejná v rameni s placebem. Risk ratio pro závažné oproti placebo NÚ bylo 0,7.⁴

Náklady na farmakoterapií jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka č. 2.: Cena LP VYNDAQEL

	Cena za balení vč. DPH k 12.7.2021	Cena za jeden rok terapie pro jednoho pacienta (365 dní)
VYNDAQEL 61MG CPS MOL 30X1	362 548,00 Kč	4 411 000,67 Kč

Vzhledem k tomu, že nejsou na trhu jiné LP k terapií ATTR-CM, nelze určit komparativní nákladovou efektivitu či utilitu. Porovnávat lze pouze s placebem. Následující údaje jsou čerpány z analýzy předkládané žadatelem o přiznání úhrady LP VYNDAQEL. Tato FE analýza byla zpracována z celospolečenského horizontu za období třiceti let, medián věku pacientů při zahájení terapie byl 75 let. Odhad mediánu *Overall survival* pacientů bez léčby je 2,8 let, s terapií tafamidisem 5,5 let.

Z odstavce o účinnosti vyplývá, že nákladová efektivita bude odlišná u jiných vstupních stupňů srdečního selhání. Podávání tafamidisu pacientům s NYHA I nebo II bude přibližně o 60 % nákladově efektivnější než pacientům s NYHA III.

Tabulka č. 3.: Nákladová efektivita a utilita v porovnání s placebem³

získané QALY terapie tafamidisem NYHA I-III	inkrementální QALY tafamidis VS placebo NYHA I-III	získané LYG terapie tafamidisem NYHA I-III	inkrementální LYG tafamidis VS placebo NYHA I-III	ICUR dle Žadatele. (Kč/QALY)
4,19	2,45	5,67	3,05	6 731 159

Závěr:

Byla zpracována farmakoekonomická analýza přípravku VYNDAQEL s účinnou látkou tafamidis v terapií transtyrelinové amyloidní kardiomyopatie. **V rámci farmakoterapie je to zatím jediná terapeutická možnost**, která přímo ovlivňuje patofyziologii onemocnění. V klinické studii *Mauer et al.* z roku 2018 prokázal zpomalení progresu onemocnění v porovnání s placebem. Náklady na farmakoterapií pro jednoho pacienta za současných cenových podmínek činí přibližně 4,5 milionů. Přípravek momentálně není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dle dokumentu, který předložil žadatel o přiznání úhrady, hodnota ICUR je **6 731 159 Kč/QALY** v porovnání s placebem. **Z dat o účinnosti vyplývá, že podávání tafamidisu pacientům se stupněm NYHA I a II je přibližně o 60 % nákladově efektivnější než pacientům s NYHA III.**

Zdroje:

1. www.sukl.cz
2. www.uptodate.com
3. Příloha k žádosti o výši a podmínkách úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely předkládané Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, Vyndaqel, ATTR-CM, verze 2021-02-15
4. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689