

Forma patvirtinta  
Valstybinės vaistų kontrolės  
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
 sveikatos apsaugos ministerijos  
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.  
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418  
(Valstybinės vaistų kontrolės  
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
 sveikatos apsaugos ministerijos  
 viršininko 2022 m. d.  
 įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS  
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**Vyndaqel 61 mg minkštosios kapsulės**

**(Tafamidis)**

**STV-223**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	Pfizer Liuksembourg SARL filialas
1.2	Registracijos data	2011 m. lapkričio 16 d. Paskutinio perregistravimo data – 2016 m. liepos 22 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą? <i>Jei taip, nurodykite įrašymo datą ir numerį</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2012 m. lapkričio 8 d. (EU/3/12/1066), pratęsta 2020 m. vasario 19 d. (EU/1/11/717)
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Vyndaqel skirtas transtiretino amiloidozei gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems laukinio tipo arba paveldėtąja kardiomiopatija (ATTR-CM) TLK-10-AM kodai: E85.8 ir I43.1
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Nesiūlomos.
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (simptominis gydymas) <input type="checkbox"/> Netinkamas

### 1.9 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2024 m. birželio 19 d.	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą pacientų, kuriems nustatyta transtiretino amiloidozė ir jo sukelta kardiomiopatija, gydymui.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. vasario 21 d.	Rekomenduojama kompensuoti sumažinus kainą 92% pacientų, kuriems nustatyta transtiretino amiloidozė ir jo sukelta kardiomiopatija, gydymui, kai jie atitinka šiuos kriterijus: <ol style="list-style-type: none"> <li>Patvirtinta laukinio tipo ar paveldėtoji transtiretino amiloidozės sukelta kardiomiopatija;</li> <li>Atitinka visus klinikinius kriterijus: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ I – III funkcinė klasė pagal NYHA;</li> <li>✓ Patvirtintas širdies nepakankamumas (<math>\geq 1</math> hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo arba ambulatoriškai nustatytas širdies nepakankamumas, kuriam reikalingas gydymas diuretikais);</li> <li>✓ Neatlikta širdies ar kepenų transplantacija;</li> <li>✓ Neimplantuotas širdį pavaduojantis prietaisas;</li> <li>✓ Neskiriamas kitas transtiretino amiloidozės etiopatogenetinis gydymas.</li> </ul> </li> </ol> <p>Gydymą skiria specialistas, turintis patirties transtiretino amiloidozės sukeltos kardiomiopatijos diagnostikoje ir gydyme.</p>	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2020 m. rugsėjo 25 d.	Rekomenduota nekompensuoti nesumažinus kainos. 2022 m. kovo mėn. priimtas sprendimas kompensuoti vaistinių preparatų po konfidencialių kainos derybų.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Širdies amiloidozė arba amiloidinė kardiomiopatija – restrikcinė širdies liga, kurią sukelia ekstraląstelių baltymų kaupimasis miokarde. Išskiriami du vyraujantys ligos tipai: lengvųjų grandinių (AL) ir transtiretino (ATTR) amiloidozė. Pastaroji skirstoma į laukinio tipo (angl. *wild-type*, wtATTR; sudaro >90% visų atvejų) ir paveldimą (angl. *hereditary*; hATTR; sudaro <10% visų atvejų). Nors šiuo metu ši liga yra nustatoma retai, skaičiuojama, jog nuo 6 iki 16% pacientų, vyresnių nei 65 metai, kuriems nustatyta neaiškios kilmės kairiojo skilvelio (KS) hipertrofija, širdies nepakankamumas (ŠN) su išlikusia išstūmimo frakcija arba didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė, galėtų būti nustatoma ATTRwt. 2021 m. Europos kardiologų draugijos (EKD) širdies nepakankamumo diagnostikos ir gydymo gairėse ir Europos kardiologų draugijos širdies amiloidozės diagnostikos ir gydymo pozicijoje nurodoma, jog amiloidinę kardiomiopatiją reikėtų įtarti, kai pacientams, vyresniems nei 65 metai, nustatomi specifiniai kritiniai požymiai, echokardiografinio tyrimo patvirtinamas širdies nepakankamumas ir KS hipertrofija (sienelės storis  $\geq 12$  mm).

Išskiriamas simptominis ir etiopatogenetinis ATTR kardiomiopatijos gydymas. Esant ŠN simptomams, gali būti skiriami kilpiniai diuretikai kartu su mineralokortikoidų receptorių antagonistais ir/ar SGLT2 inhibitoriais, vengiama hipovolemijos. Kiti ŠN gydymui skiriami vaistai (beta adrenoblokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai, angiotenzino – neprilizino receptorių inhibitoriai) amiloidinės kardiomiopatijos atveju dažnai netinkami dėl hipotenzijos. Esant prieširdžių virpėjimui, skiriamas gydymas antikoaguliantais ir antiaritminis gydymas amiodaronu.

Transtiretino gamybos sumažinimas ir būklės stabilizavimas sudaro etiopatogenetinio ATTR gydymo pagrindą. Pacientus, kuriems nustatyta hATTR ar wtATTR ir jų funkcinė klasė pagal NYHA yra I arba II, rekomenduojama gydyti tafamidžiu (IB klasės rekomendacija). Galutinė hATTR stadija gali būti gydoma atliekant kepenų ir/ar širdies transplantaciją. Vyraujant polineuropatijai, hATTR gali būti gydoma patisiranu ir/ar inotersenu.

Pareiškėjas siūlo, jog tafamidis šiuo metu Lietuvoje taikomoje gydymo schemoje turėtų papildyti simptominių (širdies nepakankamumo, tromboembolinių komplikacijų prevencijos, ritmo ir laidumo sutrikimų) gydymą, nes nėra kitos patvirtintos terapijos ATTR kardiomiopatijai (ATTR-KMP) gydyti. ŠN (pagal TLK-10 AM kodą I50) kompensuojami BAB, AKFI/ARB/ARNI, MRA, SGLT2 inhibitoriai, diuretikai. Pasirinktas palyginamasis gydymas įvertintas kaip tinkamas.

### *Tiesioginis palyginimas*

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktą klinikinį tyrimą ATTR-ACT. Tyrimo populiacija įvertinta kaip tinkama vertinant rezultatų pritaikomumą Lietuvos populiacijai. Šiame tyrime įrodyta, jog 18 – 90 metų pacientams, kuriems nustatyta laukinio tipo ar paveldima ATTR-KMP, kuriems dėl būklės išlieka padidėję laboratoriniai ŠN žymenys ir funkcinis apribojimas, tafamidis 30% ir 32% sumažina mirties nuo bet kokios priežasties (RS 0,70; 95% 0,51 – 0,96) bei hospitalizacijos dėl širdies ir kraujagyslių ligų riziką (santykinės rizikos sumažėjimas 0,68; 95% PI 0,56 – 0,81), lyginant su placebo (pirminės hierarchinės baigtys).

Vertinant svarbiausias antrines vertinamąsias baigtis, pacientų 6 minučių ėjimo testo metu nueitas atstumas po 30 mėnesių tafamidžio grupėje sumažėjo vidutiniškai 75,7 ( $\pm 9,2$ ) metrais mažiau, o gyvenimo kokybė (pagal KCCQ-OS klausimyną) prastėjo statistiškai ir kliniškai lėčiau (13,65 balų skirtumas;  $p < 0,0001$ ;  $\geq 10$  balų pokytis laikomas vidutinio reikšmingumo – reikšmingu pokyčiu), lyginant su placebo.

Vertinant kitas aktualiausias antrines ir žvalgomąsias vertinamąsias baigtis, tafamidžio

grupėje pacientai rečiau mirdavo (atitinkamai 29,5% ir 43,9%) bei buvo hospitalizuojami dėl širdies ir kraujagyslių ligų (atitinkamai 0,297 ir 0,455 hospitalizacijos per metus), lyginant su placebo. Transtiretino farmakodinaminė stabilizacija (įrodanti vaistinio preparato veikimo mechanizmo pasireiškimą) po 1 mėn. tafamidžio grupėje nustatyta 86,1%, placebo – 3,5% pacientų ( $p < 0,0001$ ), šios tendencijos išliko visą tyrimo laikotarpį ( $p < 0,0001$ ). Pacientų funkcinė būklė pagal NYHA tafamidžio grupėje po 30 mėn. pagerėjo arba išliko stabili dažniau nei placebo grupėje. Vertinant ŠN žymenį (NT-proBNP), tafamidžio grupėje jo koncentracija buvo reikšmingai mažesnė (~30%), lyginant su placebo ( $p = 0,0002$ ). Tyrimo metu reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta.

Pagal Europos komisijos išleistas lėtinio ŠN gydymui skirtų vaistinių preparatų vertinimo gaires (CPMP/EWP/235/95 Rev.2), specifinėse pacientų populiacijose (šioje grupėje išskiriami pacientai, kuriems nustatytos kitos specifinės etiologijos, tarp kurių galėtų būti ir sergantieji transtiretino amiloidozės sukelta kardiomiopatija), kuriose gydymo poreikis yra nepatenkintas (angl. *unmet medical need*), gydymo poveikis pacientų funkcinės būklės pokytis gali būti taip pat laikoma tinkama pirmine vertinamąja baigtimi, tačiau vaistinio preparato poveikis turi būti kliniškai reikšmingas ir gerinti (ar lėčiau bloginti) pacientų gyvenimo kokybę.

Apibendrinant tiesioginio palyginimo analizėje pateiktus duomenis, tafamidis ne tik statistiškai ir kliniškai reikšmingai lėtina pacientų funkcinės būklės ir gyvenimo kokybės blogėjimą, bet gerina pacientų išgyvenamumą bei mažina hospitalizacijų dažnį. Dėl šių priežasčių simptominio gydymo papildymo tafamidžiu palyginamasis veiksmingumas vertinamas kaip didesnis, palyginus su įprasta klinicine praktika.

### 3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Analizė atlikta siekiant įvertinti Vyndaqel terapiją skirta suaugusiems pacientams sergantiems transtiretino amiloidozei gydyti, sergantiems laukinio tipo arba paveldėtąja kardiomiopatija (ATTR-CM). Pacientų populiacija atitinka ATTR-ACT klinikinio tyrimo pogrupių populiaciją.

Pareiškėjas taikė tiesioginį palyginimą remiantis ATTR-ACT klinikiniu tyrimu. Modelyje palyginama tafamidžio 61 mg dozė su įprastine klinikinę praktiką Lietuvoje. Palyginamasis gydymas yra ATTR-CM simptomų (širdies nepakankamumo, tromboembolinių komplikacijų prevencija, ritmo ir laidumo sutrikimų gydymas) valdymui taikoma geriausia palaikomoji priežiūra: gydymas diuretikais ir gydymas AFKI/ARB/ARNI ir/ar BAB, kas iš esmės atitinka ŠN diagnostikos ir gydymo gairėse nurodomą informaciją.

Analizėje taikomas Markovo kohortos modelis. Modelis sudarytas iš 5 sveikatos būklių. Norint užfiksuoti natūralią ATTR-CM ligos eigą, Pareiškėjas naudojo pagrindines modelio sveikatos būklės pagal NYHA klasifikacijas (I–IV stadijos). Kiekvieno modelio ciklo metu Pareiškėjas darė prielaidas, kad simuliuotiems pacientams grėšią mirtis bei yra gydymo tafamidžiu nutraukimo rizika (tik tafamidžio gydymo grupėje). Modelyje pacientų progresavimas buvo modeliuojamas pereinamųjų tikimybių matricomis, sudarytomis iš ATTR-ACT tyrimo duomenų, kuriose kas šešis mėnesius pacientai galėjo pereiti į kitą NYHA klasę, transplantaciją, CMAD ar mirtį. Kadangi tyrimo trukmė buvo ribota, išgyvenamumo kreivės buvo ekstrapoliuotos naudojant perteklinės rizikos metodą, atskiriant ligos nulemtą riziką ir foninį (amžiaus, lyties bei populiacijos) mirtingumą. Visi parametriniai laiko iki įvykio modeliai (time-to-event curves) buvo pritaikyti remiantis ATTR-ACT tyrimo duomenimis. Siekiant įvertinti struktūrinę neapibrėžtį modelyje, buvo atlikta platesnė scenarijų analizė, bei tikimybinė jautrumo analizė.

Tarnyba atnaujino Pareiškėjo prielaidas bei pateiktus kaštus. Tarnyba pateikia pagrindinį ekonominės analizės rezultatą, taikant 100 proc. vaisto suvartojimo prielaidą visoms nagrinėjamos

pacientų grupėms. Tarnyba naudojo Weibull bendrojo išgyvenamumo, palyginamojo gydymo šakoje, remiantis AIC bei BIC vertėmis, bei vizualiniu atitikimu. Taip pat Tarnyba taikė Gompertz kaip geriausią parametrinę kreivę tafamidžio gydymo nutraukimo ekstrapoliacijai. Tarnyba atnaujino kaštus pagal naujausią prieinamą informaciją: modelyje įtraukė atnaujintus gydymo kaštus, bei nepageidaujamų reiškinų valdymo kaštus perskaičiavo pagal DRG metodologiją, kai taikoma PGS kaina tafamidžiui.

Kaštų naudingumo analizė parodė, kad Vyndaqel viršija referencinę kaštų naudingumo baziniame, bei scenarijų analizėse. Analizės rezultatas jautrumo ir scenarijų analizėse svyravo nuo \*\*\*, Eur/QALY iki \*\*\*, Eur/QALY kas yra laikoma dideliu neapibrėžtumu. Taip pat tikimybinės jautrumo analizės (PAS) ICER siekė \*\*\* Eur/QALY, kas viršija referencinę kaštų naudingumo vertę. Svarbu pabrėžti, kad taikant vienodus sveikatos įverčius abiem gydymo šakom (t.y. konservatyvus scenarijus) dabartinio gydymo sukuriama nediskontuoti kokybiški gyvenimo metai keičiasi į \*\*\*, o santykinis kokybiškos gyvenimo trukmės praradimas yra \*\*\*, tad referencinės kaštų naudingumo vertės slenkstis kinta į \*\*\* Eur/QALY, o gautas ICER yra \*\*\* Eur/QALY. Tai parodo modelyje taikomų įvesčių neapibrėžtumą.

Tarnybos skaičiavimais reikalinga bent \*\*\* % nuolaida, kad tafamidis būtų ekonomiškai efektyvus. Kadangi vienas bei tikimybinės jautrumo analizės parodė didelį neapibrėžtumą, siekiant sumažinti klaidingo teigiamo sprendimo priėmimo riziką, manome, jog būtų pagrįsta svarstyti didesnę tafamidžio kainos nuolaidą. Tarnyba atliko pakartotines tikimybinės jautrumo analizes su skirtingomis tafamidžio nuolaidomis ir nustatė, kad reikalinga bent \*\*\* % nuolaida, siekiant, kad dauguma ICER neviršytų 2023 referencinės kaštų naudingumo vertės slenkščio –\*\*\* EUR/QALY.

### 3.1 Ekonominės analizės rezultatas

<b>Rezultatai</b>	
Kaštų skirtumas	***
Papildomi gyvenimo metai (LY)	***
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	***
ICER už LY	***
ICER už QALY	***
Referencinė kaštų naudingumo vertė	*** Eur/QALY

ICER – (*angl. incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (*angl. life years*) gyvenimo metai; QALY- (*angl. quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

#### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

## 6. IŠVADA

<b>Palyginamasis veiksmingumas</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiškai praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiškai praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiškai praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiškai praktika  <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS  <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdamas Aprašo <17 <sup>3</sup> .1><17 <sup>3</sup> .2><17 <sup>3</sup> .3> punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

## 7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis aprašo punktu 30<sup>1</sup>.2., papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei, pateikus atnaujintą PGS, kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.3 papunkčiuose numatytas sąlygas.

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Vyndaqel skirtas transtiretino amiloidozei gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems laukinio tipo arba paveldėtąja kardiomiopatija (ATTR-CM)

TLK-10-AM kodai: E85.8 ir I43.1

### Skyrimo sąlygos

Siūlomos skyrimo sąlygos:

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

### Siūlomos skyrimo sąlygos

Skiriamas transtiretino amiloidozei gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems laukinio tipo arba paveldėtąja kardiomiopatija ir širdies nepakankamumu, jei dėl širdies nepakankamumo pacientas vieną ar daugiau kartų buvo gydytas stacionare arba nustatytas simptominis širdies nepakankamumas ir padidėjusi natriuretinių peptidų koncentracija, NT-proBNP  $\geq$  600 ng/l. Skiria ir tęsia gydytojas kardiologas, teikiantis tretinio lygio asmens sveikatos priežiūros paslaugas.