

## Anmodning om revurdering af beslutningen vedr. tafamidis til patienter med ATTR-CM

Vi skriver til jer, fordi vi håber, at I vil revurdere beslutningen vedr. tafamidis, idet vi har nye oplysninger angående patientantal og -karakteristika, og fordi vi kan tilbyde lægemidlet til en ny og væsentligt lavere pris. Netop publicerede opfølgingsdata bekræfter desuden Medicinrådets oprindelige kategorisering af lægemidlets værdi.

Rådet har tidligere besluttet ikke at anbefale lægemidlet til patienter med spontant opstået ATTR, der resulterer i kardiomyopati (vildtype, eller wtATTR-CM) eller til den del af patienterne med den arvelige variant af sygdommen (hATTR-CM), der ikke er skrevet op til levertransplantation.

Medicinrådet har vurderet, at lægemidlet har en moderat merværdi sammenlignet med placebo til patienter, der ikke vedvarende er i NYHA-klasse III eller IV. Merværdien er begrundet med resultater på overlevelse, livskvalitet og gangfunktion, der ligger markant over Medicinrådets grænser for klinisk betydende forskelle, samt klinisk betydende reduktion i antallet af hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom. Ydermere ses ingen betydende bivirkninger. Kategoriseringen er baseret på ATTR-ACT studiet, som er et multicenter, internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie med 441 deltagere, som rapporterede data efter 30 måneders opfølgning<sup>1</sup>. Medicinrådet har konkluderet, at evidensens kvalitet er moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed kan ændre konklusionen. Det har således ikke været til diskussion, at tafamidis er et effektivt og sikkert lægemiddel.

Ikke-anbefalingen har Rådet derimod begrundet med for høje inkrementelle udgifter i relation til effekten. Rådet henviser i beslutningen også til Forsigtighedsprincippet og en bekymring for, at konsekvenserne for sundhedsvæsnets samlede budget kunne blive uforholdsmæssigt store på grund af usikkerhed om patientantallet. Beregningerne i Rådets beslutningsgrundlag tager udgangspunkt i, at der er 300 prævalente patienter og en årlig incidens på 100.

### Patientantal og -karakteristika

Vi har i december 2021 været i dialog med eksperterne [redacted] og fået deres opgørelse over hvor mange ATTR-CM-patienter i NYHA-klasse I og II, der findes på de tre centre, samt aldersfordelingen for disse.

**Tabel 1:** Totalt antal diagnosticerede vildtype ATTR-CM patienter i NYHA-klasse I+II fulgt af de angivne eksperter

|         | Vildtype ATTR-CM |          |        | I alt |
|---------|------------------|----------|--------|-------|
|         | <65 år           | 65-80 år | >80 år |       |
| NYHA I  | 1                | 1        | 1      | 52    |
| NYHA II | 1                | 1        | 1      | 119   |
| I alt   | 11               | 53       | 107    | 171   |

For den mindre patientgruppe med arvelig ATTR-CM, som er konverteret til at være patienter, viser eksperternes opgørelser, at de totalt har 6 patienter, der er egnede til behandling med tafamidis. [redacted]

Der er i alt 104 patienter (arvelig og vildtype) på tværs af alle NYHA-klasser, der er egnede til behandling, såfremt tafamidis bliver anbefalet af Medicinrådet. Opgørelserne viser også, at der diagnosticeres ca. 100 patienter årligt i Danmark - hvoraf ca. 25-35% estimeres at være kandidater til behandlingen. Eksperterne understreger, at de nævnte patienter allerede følges tæt og får behandling på centrene, omend denne kun er symptomlindrende og ikke sygdomsmodificerende.

Ved vurdering af, om patienter vil være kandidater til behandling, lægger de danske eksperter vægt på følgende:

- Patienten er diagnosticeret med vildtype ATTR-CM eller arvelig ATTR-CM bekræftet genetisk
- Diagnosen er bekræftet af specialist i ATTR-CM på højt specialiseret kardiologisk center (ved DPD-skintigrafi eller myokardiebiopsi med påvisning af amyloid af ATTR type) og AL-amyloidose er udelukket
- Ekkokardiografi viser ventrikulær septumtykkelse  $\geq 12$  millimeter

<sup>1</sup> 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.

- Der er ingen anden underliggende faktor (fx. non-kardiovaskulær komorbiditet), som kan forventes at forkorte den forventede restlevetid betydeligt
- Behandling med tafamidis forventes at være livsforlængende for patienten (forventet restlevetid >18 måneder)

Nominal alder er i sig selv ikke et kriterium.

Samtlige eksperter er i øvrigt villige til at bistå Rådet og fagudvalget i den videre proces.

Vi gør opmærksom på, at lægemidlet er anbefalet i flere nordiske lande, nemlig Sverige, Finland og Island. I Sverige har usikkerheden om patientantallet også fyldt i dialogen mellem Pfizer og TLV, men man er nået til enighed om at begrænse anbefalingen til patienter med 1) wtATTR-CM eller 2) hATTR-CM, der ikke har betydelige amyloidosesymptomer fra andre organer end hjertet. Patienterne skal have symptomgivende hjertesvigt, ventrikulær septumtykkelse > 12 mm på ekkokardiografi eller tegn på øget volumenbelastning som leder til behov for fx diuretika. Endelig skal behandlingen initieres af kardiologer med særlig indsigt i amyloidose<sup>2</sup>. Tilsvarende har man i Finland og Island indsnævret målpopulationerne.

[Redacted]

[Redacted]

#### Nye data

Som før nævnt er den nuværende moderate merværdi bl.a. baseret på resultater vedr. det kritiske effektmål overlevelse. I ATTR-ACT-studiet så man efter 30 mdr. en hazard ratio på 0,70 [95% CI 0,51-0,96]; p=0,0259. En netop publiceret interimanalyse af resultater fra ATTR-ACT forlængelsesstudiet<sup>5</sup> bekræfter dette. Resultaterne viser således en reduktion på 41% (HR 0,59 [95% CI 0,44-0,79]; p<0,001) vedr. død uanset årsag hos patienter, der fortsatte behandling med tafamidis, sammenlignet med de patienter, der fik placebo 30 måneder i ATTR-ACT studiet og først derefter blev sat i behandling med tafamidis. Den mediane opfølgningstid var henholdsvis 58,5 og 57,1 måneder fra start i ATTR-ACT-studiet. Reduktionen i mortalitet blev observeret for både vildtype og arvelig ATTR-CM (wtATTR-CM HR: 0,61 [95% CI 0,43-0,87]; p=0,006 og hATTR-CM HR: 0,57 [95% CI 0,33-0,99]; p=0,05). For patienter i NYHA-klasse I og II var hazard ratio 0,56 [95% CI 0,38-0,82]; p=0,003. For patienter i NYHA-klasse III var forskellen ikke statistisk signifikant (HR:0,65 [95% CI 0,41-1,01]; p=0,06). Såfremt Medicinrådet ønsker at opdatere den kliniske vurdering med disse data, står vi naturligvis til rådighed.

Vi håber, at I på denne baggrund vil tage sagen op til endnu en revurdering. Vi ved, at både Rådet og sekretariatet har travlt, men opfordrer til, at sagen prioriteres snarest. For de ventende patienter er behandling med tafamidis livsvigtig, da den gennemsnitlige forventede levetid fra diagnostidspunktet uden behandling er ca. 2-3,5 år<sup>6 7</sup>.

På vegne af Pfizer Danmark

Tenna Bekker

Senior Market Access Manager

<sup>2</sup> [Vyndagel 61 mg ingår i högkostnadsskyddet med begränsning \(tlv.se\)](#)

<sup>5</sup> Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circ Heart Failure (doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 120.008193. Online ahead of print. PMID: 34923848).

<sup>6</sup> Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. Circulation. 2016; 133(3):282-290.

<sup>7</sup> Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:1014-1020.