

Medicinrådets vurdering af tafamidis til behandling af transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 23. september 2020

Dokumentnummer 89686

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Transthyretinmedieret amyloidose.....	5
3.2	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR).....	5
3.3	Ikkearvelig ATTR (ATTRwt).....	6
3.4	Symptomer.....	6
3.5	Diagnosticering	7
3.6	Tafamidis	7
3.7	Nuværende behandling	8
4	Metode	8
5	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier	11
6	Andre overvejelser	18
6.1	Dosis 80 mg vs. 20 mg.....	18
6.2	Opdeling på hATTR vs. ATTRwt.....	18
6.3	Opdeling i sygdomsstadier.....	19
6.4	Opstart og seponering	20
7	Fagudvalgets konklusion.....	20
8	Relation til behandlingsvejledning.....	21
9	Referencer	22
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	23
11	Versionslog	25
12	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	26
12.1	Cochrane, Risk of Bias.....	26
12.2	GRADE-profil.....	27

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at tafamidis til transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati giver en moderat merværdi sammenlignet med placebo.

Vurderingen er baseret på evidens af moderat kvalitet.

Den moderate merværdi gælder NYHA-klasse I og II, mens patienter med vedvarende NYHA-klasse III og IV som udgangspunkt ikke bør opstartes behandling med tafamidis.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

ACE:	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AR:	<i>Adverse reaction (bivirkning)</i>
ARR:	Absolut risiko reduction
ATTR-CM:	Transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati
ATTR-PN:	Transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati
ATTRwt:	Vildtype transthyretinmedieret amyloidose
CI:	Konfidensinterval
DNA:	Deoxyribonucleic acid
DPD:	3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid
eGRF:	Estimeret glomerulær filtrationshastighed
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FAC:	<i>Familial Amyloid Cardiomyopathy</i>
FAP:	<i>Familial Amyloid Polyneuropathy</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
hATTR:	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	intention to treat
KCCQ-OS:	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary</i>
Leu:	Leucin
Met:	Methionin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NAC:	National Amyloidose Center
NT-proBNP:	N-terminal pro B-type natriuretisk peptid
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
RR:	Relativ risiko

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af tafamidis til transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Pfizer A/S. Vi modtog ansøgningen den 9. juni 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati?

3.1 Transthyretinmedieret amyloidose

Transthyretin (TTR) er et transportprotein i serum og i cerebrospinalvæsken, som transporterer thyroxin (T4) og retinolbindende protein bundet til retinol (vitamin A). Ca. 95 % af transthyretin produceres i leveren, mens en mindre mængde produceres i plexus choroideus og retina.

Transthyretinmedieret amyloidose (ATTR) er en livstruende sygdom, som skyldes, at transthyretin foldes forkert og aflejres som amyloide fibriller i forskellige væv, herunder det perifere nervesystem, hjertet, mave-tarm-systemet, nyrerne, centralnervesystemet og øjnene. Oftest er der aflejring i nervevæv, hvilket fører til polyneuropati (ATTR-PN), eller hjertevæv, hvilket fører til restriktiv kardiomyopati (ATTR-CM) [1,2].

Sygdommen kan være arveligt betinget (hATTR) eller opstå spontant (kaldet vildtype (ATTRwt)).

Denne vurderingsrapport vedrører udelukkende patienter, hvor sygdommen præsenterer sig som transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTR-CM), og den inkluderer både den arvelige og vildtype form af sygdommen. Patientpopulationerne og sygdomskaraktéristika for den arvelige og vildtype form af ATTR-CM er forskellige i Danmark og beskrives herunder separat.

3.2 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR)

hATTR skyldes medfødte forandringer i det gen, som koder for dannelsen af proteinet transthyretin. Mutationer i TTR-genet fører til destabilisering af TTR-tetramerdannelsen og dermed fejl i foldningen af proteinet. De misfoldede proteiner danner tilsammen de amyloide fibriller bestående af muteret transthyretin, som aflejres primært i nervevæv og hjertevæv. Afhængig af mutationen kan de mest fremtrædende symptomer være fra nervesystemet (hATTR-PN) eller fra hjertet (hATTR-CM). Den generelle symptomdebut for den arvelige form er varierende og kan være fra 25-70 år afhængig af mutationstypen, men kan også variere indenfor samme mutation [3].

Den arvelige form for ATTR er yderst sjælden i Danmark. I alt 35 patienter fra [redacted] -mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati [4]. Denne mutation, som findes [redacted] er exceptionel alvorlig. Sygdomsdebut sker i 40-50-årsalderen, og sygdommen progredierer herefter hurtigt. Patienterne udvikler svær hjertesvigt og dør efter omkring to år uden behandling. Den danske mutation har 100 % penetrans. Danske patienter med arvelig ATTR-CM og p.Leu131Met (L111M)-mutation tilbydes derfor levertransplantation for at standse sygdomsudviklingen [4]. Transplantation af en rask lever medfører, at der ikke længere produceres mutant TTR fra leveren, og aflejringen af fibriller reduceres. Levertransplantation standser oftest progression i sygdommen, men remission af symptomer er sjælden. Det er derfor væsentligt, at levertransplantation gives tidligt i sygdomsforløbet. Der er ofte ventetid på en levertransplantation, og i den venteperiode er der risiko for betydende sygdomsprogression. Uden levertransplantation har patienterne en dårlig prognose med medianlevetid på to år efter, at diagnosen er stillet. En levertransplantation er et invasivt indgreb, der i sig

selv er forbundet med en vis risiko for død og følgesygdomme af den medicin, der gives i forbindelse med transplantationen. 5-årsoverlevelsen efter transplantation er ca. 85 %, og fagudvalget vurderer, at for hovedparten af patienterne opnås derefter en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningens. Der findes kun få andre kendte mutationer end p.Leu131Met i Danmark. Disse patienter har et klinisk forløb, der minder mere om ATTRwt, dog med sygdomsdebut omkring 65-70-årsalderen. Denne gruppe af patienter vil kun i begrænset omfang være egnede til levertransplantation.

Incidens og prævalens

Arvelig ATTR med kardiomyopati er en meget sjælden sygdom. Der kendes 35 patienter [redacted]

[redacted] Der findes kun få patienter med andre mutationer end p.Leu131Met. Fagudvalget estimerer, at det ikke er sandsynligt, at man vil finde flere familier med mutation i p.Leu131Met ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Estimatet omkring fremtidig incidens er behæftet med usikkerhed.

3.3 Ikkearvelig ATTR (ATTRwt)

Ved ATTRwt skyldes aflejringerne af amyloide fibriller, at vildtype transthyretin misfoldes. De misfoldede amyloide fibriller bestående af vildtype transthyretin aflejres primært i hjertevæv, hvilket kan føre til kardiomyopati. Sygdommen er relateret til stigende alder, men årsagen til, at nogle får sygdommen, mens andre ikke gør, er endnu ukendt. Det har længe har været kendt fra obduktionsundersøgelser, at amyloidaflejringer af transthyretin er til stede i hjertet i op til 25 % af ældre mennesker uden nødvendigvis at give symptomer på sygdom [5]. Dog anses det kliniske syndrom som en sjælden sygdom, som overvejende findes hos ældre mænd med kliniske tegn på restriktiv kardiomyopati, muligvis aortastenose og ofte med tillæg af karpaltunnelsyndrom [5]. Det er også sandsynligt, at sværhedsgraden af symptomer ved de nævnte ret almindelige lidelser kan vise sig delvist at være betinget af graden af amyloidaflejringer i hjertemusklen.

ATTRwt er karakteriseret ved en sen symptomdebut. I dansk klinisk praksis er patienterne typisk mænd omkring 80 år, men fagudvalget bemærker, at sygdommen sandsynligvis er underdiagnosticeret, og at diagnosen i nuværende praksis stilles senere, end symptomerne indtræder. Overlevelsen for patienter med ATTRwt er median ca. 5 år fra diagnose [5]. Ifølge Danmarks Statistik er den gennemsnitlige restlevetid 7,87 år for en mand på 80 år.

Incidens og prævalens

Der er ikke publiceret estimater for incidens og prævalens af ATTRwt i Danmark. EMA estimerede i 2011, at vildtype ATTR fandtes i 3 ud af 10.000 mennesker i EU [6].

Med introduktion af en ny behandlingsmulighed og lettere initial non-invasiv screening i form af 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) skintigrafi forventes en stigning i incidens og prævalens for sygdommen. Dette skyldes øget diagnostisk fokus, som forventes at føre til en øget opsporing af patienter (øget incidens) og samtidig en tidligere diagnose, hvilket fører til, at patienterne får en længere levetid med diagnosen (øget prævalens). Fagudvalget vurderer, at der er ca. 150 nye patienter om året og at der i alt er på 400-500 patienter med ATTRwt med kardiomyopati. Estimatet omkring fremtidig incidens og prævalens er dog behæftet med stor usikkerhed.

3.4 Symptomer

Indenfor både den arvelige og vildtype form af ATTR-CM medfører sygdommens progressive natur og alvorlige symptomer nedsat livskvalitet og forkortet levetid. Restriktiv kardiomyopati er kendetegnet ved hæmmet fyldning af den ene eller begge ventrikler på grund af øget stivhed og dermed en abnorm diastolisk ventrikelfunktion. Systolefunktionen er som hovedregel normal. Vægtykkelserne i ventriklerne er væsentligt

forøget [7]. Symptomerne på hjertepåvirkning inkluderer typisk åndenød, nedsat fysisk kapacitet, træthed og ødemer. Andre symptomer kan være svimmelhed, besvimelser, anginalignende smerter, arytmier og atrieflimmer.

Graden af hjertesvigtssymptomer beskrives traditionelt ud fra fire NYHA-funktionsklasser, der er baseret på patientsymptomer [8]. NYHA står for New York Heart Association. Nogle patienter med kronisk hjertesvigt lever et godt liv, særligt NYHA-funktionsgruppe I-II, hvor patienten kun oplever ingen eller få begrænsninger i normale fysiske aktiviteter. Andre patienter er betydeligt begrænset i deres fysiske aktivitet (NYHA-funktionsklasse III og IV) og oplever symptomer i hvile eller stillesiddende aktiviteter (klasse IV). Disse patienter har problemer med at klare dagligdagens gøremål. Dødeligheden blandt hjertesvigtspatienter stiger proportionelt med stigningen i NYHA-klasse. NYHA-klassifikation er ikke en præcis klassifikation, og den beror til dels på en subjektiv vurdering af symptomer.

En anden prognostisk klassifikation, som anvendes af det Nationale Amyloidose Center (NAC) i UK, er baseret på en biomarkør for hjertepåvirkning, NT-proBNP, og nyrefunktion, eGFR. Denne klassifikation kaldes *NAC-ATTR disease stage* [9]. Klasse I er defineret som plasma NT-pro-BNP \leq 3000 ng/L og eGFR $>$ 45 mL/min. Klasse III er defineret som NT-pro-BNP $>$ 3000 ng/L og eGFR $<$ 45 mL/min. Klasse II er restgruppen, der ikke opfylder begge kriterier i hhv. klasse I og III.

3.5 Diagnosticering

Mistanke om ATTR-CM opstår på baggrund af symptomer på hjertepåvirkning, observationer på EKG og ekkokardiografi og samtidig udelukkelse af anden årsag til disse fund. Amyloid Let-kæde (AL) amyloidose kan give samme symptombillede og kliniske fund og skal udelukkes ved blodprøver og evt. knoglemarvsundersøgelse. Ved mistanke om ATTR-CM laves evt. MR-scanning af hjertet, hvor man undersøger for amyloide aflejringer og/eller DPD skintigrafi, som er en billeddannende undersøgelse til påvisning af transthyretin hjerteamyloid. Ved yderligere bekræftelse på mistanken om ATTR-CM ud fra disse undersøgelser og for at stille den endelige diagnose ATTR-CM bør der tages en hjertebiopsi for at påvise amyloide aflejringer ved histologi. I nogle tilfælde kan amyloide aflejringer i biopsi fra andet væv, eksempelvis fedtvæv, sammen med en positiv skintigrafiundersøgelse være tilstrækkeligt til at stille diagnosen.

Diagnosen af den arvelige form kræver, i tillæg til ovenstående, en genetisk undersøgelse med fund af sygdomsforårsagende ændring (mutation) i TTR-genet.

I Danmark har den kendte mutation p.Leu131Met (L111M)-mutation 100 % penetrans, og derfor udredes disse mutationsbærende patienter ved første objektive tegn på hjertepåvirkning.

3.6 Tafamidis

Tafamidis er en specifik stabilisator af transthyretinproteinet TTR. Tafamidis virker på proteinniveau ved at binde til både muteret og vildtype TTR og stabiliserer herved TTR tetramer-formationen. Herved hæmmer det dissociationen til monomerer, som er det hastighedsbegrænsende trin i formationen af amyloide fragmenter. Derfor forventes tafamidis at kunne bremse sygdomsudviklingen [10,11].

Dosering

Til indikationen ATTR-CM er tafamidis godkendt i en dosis på 61 mg. Tafamidis administreres én gang dagligt peroralt i en blød kapsel indeholdende 61 mg tafamidis. Tafamidis kan tages med eller uden mad.

Tafamidis er også godkendt af EMA i 2011 til arvelig ATTR med polyneuropati stadie 1 i en dosis på 20 mg tafamidis meglumine.

Ansøger angiver, at 61 mg tafamidis er bioækvivalent med 80 mg tafamidis meglumin, og den godkendte dosering må derfor antages at være ~ 4 gange højere til kardiomyopati i forhold til polyneuropati.

3.7 Nuværende behandling

Tafamidis er godkendt af EMA i 2011 til hATTR med polyneuropati (hATTR-PN) stadie 1. I 2018 blev to produkter, inotersen og patisiran, godkendt af EMA til hATTR med polyneuropati stadie 1 og 2.

Der findes på nuværende tidspunkt i Danmark ingen godkendte lægemidler til behandling af patienter med ATTRwt, og ingen lægemidler med godkendt indikation til hATTR-CM. Nogle patienter med den arvelige form vil dog både have symptomer på polyneuropati og kardiomyopati, og disse patienter med mixed-fænotype kan således være kandidater til både tafamidis, patisiran og inotersen.

Behandlingen af ATTRwt-CM i Danmark har hidtil primært bestået af symptombehandling af de påvirkede organer. Den medicinske behandling af hjertesvigt hos patienter med ATTRwt-CM omfatter anvendelsen af diuretika. Andre lægemidler, som normalt er tilgængelig for hjertesvigtpatienter, såsom ACE-hæmmere, kalciumantagonister, betablokkere og digoxin, er ikke rekommanderet til patienter med ATTR-CM og bør anvendes med forsigtighed, da disse generelt ikke er veltolererede pga. hypotension [2,12]. Pacemakerbehandling kan blive nødvendig.

Patienter med den arvelige form hATTR-CM og p.Leu131Met (L111M)-mutation behandles med levertransplantation eller kombineret hjerte-levertransplantation, hvis der findes en egnet donor, og patienten vurderes at være egnet til at gennemgå denne procedure.

En andel af de danske patienter med hATTR-CM har fået kombineret hjerte- og levertransplantation (~6) eller isoleret levertransplantation (~14) ifølge Rigshospitalets transplantationsklinik. En mindre andel af danske patienter med ATTR-CM er i behandling med tafamidis med det formål at forhindre yderligere sygdomsudvikling frem til levertransplantation og/eller udskyde tidspunktet for behovet for levertransplantation.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af tafamidis til behandling af transthyretin amyloidose med kardiomyopati beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Hvad er værdien af tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati?

Population

Voksne patienter med vildtype eller arvelig transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati.

Intervention

Peroral tafamidis 61 mg én gang dagligt.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (”dødelighed” ”livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger” og ”ikkealvorlige symptomer og bivirkninger”).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse Overall survival (OS)	Kritisk	dødelighed	Andel der overlever i 30 mdr.	Forskel på 5 %-point
Livskvalitet Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS) score	Kritisk	livskvalitet alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline	Forskel på 5 point for KCCQ-QS
Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom	Vigtig	livskvalitet alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring i antal indlæggelser pr. patient pr. år	Forskel på 15 %
6 minutters gangtest (6 Minute Walk Test, 6MWT)	Vigtig	livskvalitet alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline	Forskel på 45 meter
Bivirkninger	Vigtig	livskvalitet alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 bivirkning (AR)	Forskel på 15 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	-

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Fase III-studiet har en varighed på 30 mdr., og dette er derfor den forventede opfølgningstid for alle effektmål.

Udover det kliniske spørgsmål specificerede fagudvalget i protokollen at de ønskede en argumentation for valg af dosis, en opdeling af resultater ift. dosis, sygdomsætiologi og sygdomsstadier.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 1 fuldtekstartikel, som rapporterer resultater fra et randomiseret fase III-studie (ATTR-ACT-studiet) [11]. Ansøger inkluderer desuden resultater fra EPAR [10] i den endelige ansøgning.

Ansøger har desuden fremsendt upubliceret fortroligt data-on-file fra ATTR-ACT-studiet fra ”clinical study report” og conferenceabstracts til at belyse spørgsmålene omkring dosis og subgrupper, som efterspurgt i

protokollen under ”Andre overvejelser”. Fagudvalget vurderer, at det indsendte upublicerede data-on-file og data fra abstracts, som også delvist er refereret i EPAR, ikke bidrager med substantiel ny information, men at det derimod blot understøtter data, som er publiceret. Det upublicerede data vurderes dermed ikke at påvirke evidensgrundlaget markant og anvendes derfor ikke.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number
Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016.	ATTR-ACT: Safety and efficacy of tafamidis in patients with transthyretin cardiomyopathy	NCT01994889

ATTR-ACT

ATTR-ACT er et multicenter, internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. Patienter med ATTR-CM blev randomiseret til at modtage 80 mg tafamidis, 20 mg tafamidis eller matchende placebo peroralt en gang dagligt i et forhold på 2:1:2 i 30 måneder. Studiet inkluderede både patienter med den arvelige form af ATTR-CM (hATTR-CM) og patienter med vildtype formen (ATTRwt). I alt 24 % af patienterne havde den arvelige form med Val122Ile, Thr60Ala og Ile68Leu som de mest hyppige genetiske mutationer.

ATTR-ACT-forsøget blev designet til at evaluere effektivitet og sikkerhed ved aktiv medicinbehandling (doser 80 mg og 20 mg kombineret) vs. placebo. Det primære endepunkt var en hierarkisk vurdering af dødelighed og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser.

De sekundære endepunkter var dødelighed og hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser analyseret separat samt ændring i gangfunktion ved ”6-minute-walk-test” (6MWT) og livskvalitet målt ved KCCQ.

Overordnet set er der god balance mellem de to grupper. Medianalderen er ~75 år, og omkring 90 % er mænd. Ca. 60 % er i NYHA klasse II, mens der er ~30 % i NYHA klasse III og ~10 % i NYHA klasse I.

Fagudvalget vurderer, at populationen er sammenlignelig med patienter i dansk praksis, dog bemærker fagudvalget, at den danske population hovedsageligt (> 95 %) udgøres af patienter med vildtypeformen af sygdommen, og at disse patienter er ældre (~80 år).

Fagudvalget vurderer også, at når der med tafamidis findes en behandling af sygdommen, såfremt denne bliver anbefalet, vil dette føre til en øget screening og diagnosticering af patienter, som kunne have gavn af behandling. Populationen i dansk klinisk praksis vil med øget opmærksomhed forventeligt omfatte en del patienter med andre sygdomme i hjertet som f.eks. aortastenose og samtidig amyloide aflejringer. Samtidig vil den danske population herefter formentlig også omfatte flere patienter i tidligere sygdomsstadier end dem, der er inkluderet i studiet.

De kendte danske patienter med den arvelige form af ATTR-CM er i gennemsnit yngre end patienterne i studiet, og størstedelen har en anden mutation.

Fagudvalget vurderer, at disse forskelle ikke bør have betydende indflydelse på vurderingen af tafamidis.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger har til det kliniske spørgsmål indsendt resultater for ITT-populationen for poolede doser af tafamidis meglumin (doser 80 mg og 20 mg kombineret) vs. placebo fra ATTR-ACT-studiet. Den godkendte dosering er 61 mg tafamidis, som er ækvivalent med 80 mg tafamidis meglumin. Ansøger har indsendt resultater fordelt på de to doser og diskuteret valg af dosis. Disse omtales under afsnittet ”andre overvejelser”.

Overlevelse

Overlevelse (OS) er analyseret med Cox-proportional hazard model for den relative effektforskel. I ATTR-ACT-studiet blev mortalitetsstatus (død/levende) indsamlet for alle patienter ved 30 måneder inkl. de, som ophørte behandling før tid. Denne status anvendes til at beregne forskel i absolut overlevelse ved 30 måneder.

Livskvalitet

Den gennemsnitlige ændring i livskvalitet blev målt ved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS) score som anvist i Medicinrådets protokol.

Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom

Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom blev defineret som en akut indlæggelse, hvilket resulterede i mindst et døgn ophold) på grund af hjertesvigt, arytmier, hjerteinfarkt, slagtilfælde og andre hjerte-kar-relaterede begivenheder. Det blev ved hvert besøg undersøgt, om patienten var blevet indlagt på hospitalet siden sidste besøg, inklusive årsagen til indlæggelse. I tilfælde af behandlingsophør blev patientens primære læge og/eller kardiolog kontaktede for disse oplysninger. Forskellen mellem intervention og komparator blev beregnet som frekvens pr. år, som anvist i Medicinrådets protokol.

6 minutters gangtest

Den gennemsnitlige ændring i gangfunktion blev målt ved 6 minutters gangtest (6MWT), som anvist i Medicinrådets protokol.

Bivirkninger

Bivirkninger er opgjort som behandlingsrelaterede ”treatment emergent adverse events” (TEAE) i den kvantitative analyse, hvilket svarer overens med det som er efterspurgt i Medicinrådets protokol.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens, da der kun er ét studie.

Evidensens kvalitet er moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

Tabel 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Andel, der overlever i 30 mdr. (5 %-point)	Kritisk	13,5 %-point (4,26; 22,53)	Merværdi af ukendt størrelse	HR: 0,70 (0,51; 0,96)	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
Livskvalitet Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire– Overall Summary (KCCQ-OS) score	Gennemsnitlig ændring fra baseline (5 point)	Kritisk	13,65 (9,48; 17,83)	Merværdi af ukendt størrelse			Merværdi af ukendt størrelse
Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom	Gennemsnitlig ændring i antal indlæggelser pr. patient pr. år (15 %)	Vigtig	-0,32 -0,44; -0,19 (-32% [-44;-19])	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 0,68 0,56; 0,81	Moderat merværdi	Moderat merværdi
6 minutters gangtest (6 Minute Walk Test, 6MWT)	Gennemsnitlig ændring fra baseline (45 meter)	Vigtig	75,68 (57;56; 93,80)	Merværdi af ukendt størrelse			Merværdi af ukendt størrelse
Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 bivirkning (AR) (15 %-point)	Vigtig	-8,04 (-17,52; 1,44)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 0,84 (0,69; 1,03)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
	Kvalitativ gennemgang						
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat kvalitet					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risiko

Overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ATTR-CM er livstruende og medfører forkortet levetid.

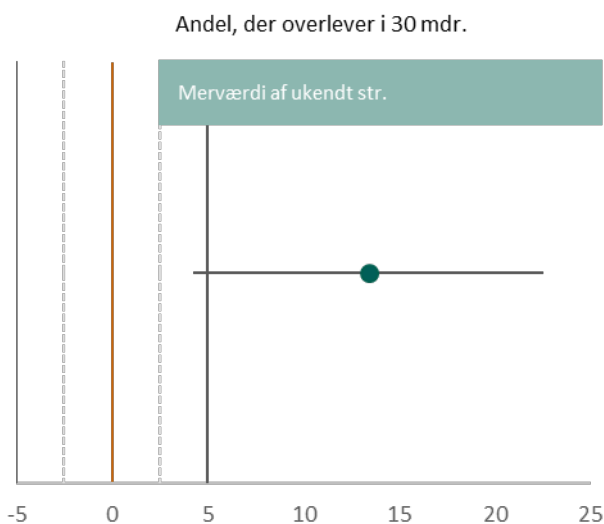
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, og som er HR: 0,70 (0,51; 0,96), har tafamidis foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. overlevelse.

Ved behandling med tafamidis var 70,5 % af patienterne i live efter 30 måneder, mens 57,1 % var i live i placeboarmen. Dette giver en absolut forskel på 13,4 %-point [95% CI 4,26; 22,53].

Punkttestimatet er næsten 3 gange større end MKRF på 5 %-point for den absolutte effektforskel og afspejler derfor en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af tafamidis merværdi af ukendt størrelse vedr. overlevelse.

Fagudvalget bemærker, at Kaplan-Meier-kurverne for overlevelsen først begynder at skille sig efter 18 måneder, hvilket kan tyde på en sent indsættende effekt af behandlingen i forhold til dødelighed [11].

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



Figur 1: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for overlevelse. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget vurderer, at tafamidis på aggregeret niveau har en merværdi af ukendt størrelse vedr. overlevelse, fordi både den relative og absolutte kategori er merværdi af ukendt størrelse.

For bedre at kunne vurdere resultaterne på overlevelse ønskede fagudvalget, at ansøger angav tiden fra diagnose til inklusion i studiet for de patienter, der er inkluderet i studiet.

Den gennemsnitlige tid fra diagnose til inklusion i studiet var 1,023 år (SD 1,33) for tafamidis og 1,233 år (SD 1,44) i placeboarmen.

Fagudvalget vurderer, at i dansk klinisk praksis vil behandlingen begyndes ved diagnosetidspunktet for aktiv sygdom. Fagudvalget finder dog ikke grund til at tillægge tiden mellem diagnose og inklusion på ~1 år betydning i vurderingen af tafamidis.

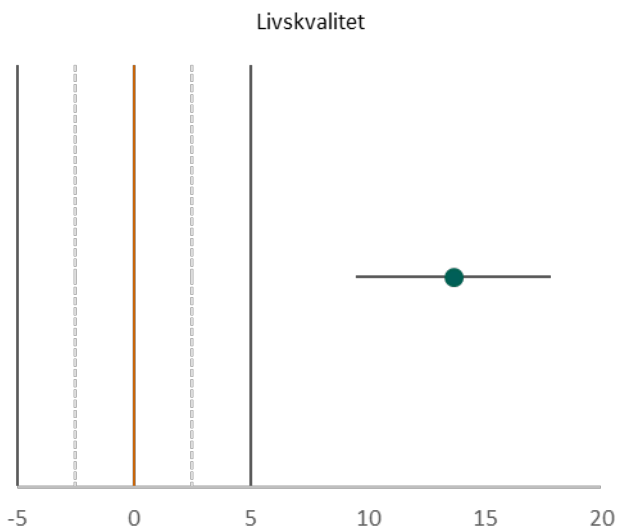
Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ATTR-CM påvirker patienternes daglige funktionsniveau og dermed deres livskvalitet.

Ved behandling med tafamidis var den gennemsnitlige ændring (forværring) i KCCQ-OS score -7,16 point fra baseline til 30 måneder. I placeboarmen var den tilsvarende gennemsnitlige ændring -20,81 point. Dette giver en absolut forskel på 13,65 point [95% CI 9,48; 17,83] til fordel for tafamidis.

Punktestimatet er næsten 3 gange større end MKRF på 5 point for den absolutte effektforskel og afspejler derfor en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af tafamidis merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet. Hele konfidensintervallet ligger tydeligt over MKRF.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



Figur 2: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Der kategoriseres ikke på den relative skala for kontinuerte effektmål. Tafamidis har derfor på aggregeret niveau en merværdi af ukendt størrelse for livskvalitet.

Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom

Som beskrevet i protokollen er effektmålet hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter med ATTR-CM vil have en overhyppighed af indlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom. Hospitalsindlæggelse er et patientnært effektmål. Indlæggelse på et hospital er betydende for patientens livskvalitet, herunder sygdomsfølelse. Det

har samtidig betydning for patientens prognose, idet en indlæggelse kan medføre øget risiko for den næste indlæggelse og for død. Det er derfor relevant, om en ny behandling kan nedbringe antallet af indlæggelser i forhold til komparator. En reduktion i antal indlæggelser vil afspejle bedre tilstand, også de dage patienten ikke er indlagt.

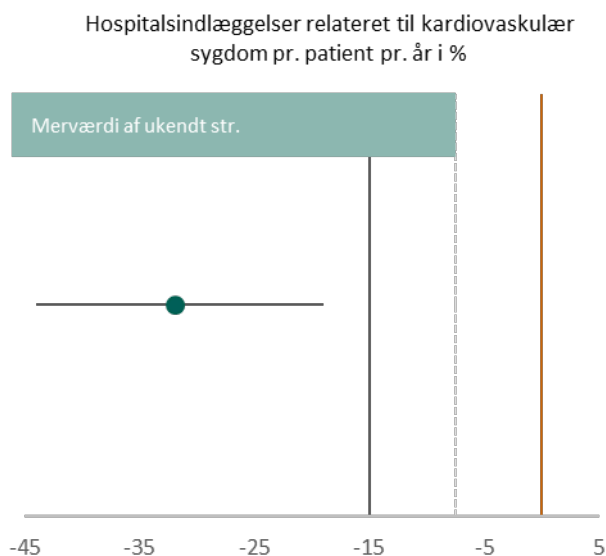
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, og som er RR: 0,68 (95 % CI 0,56; 0,81), har tafamidis foreløbigt en moderat merværdi vedr. hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom, se tabel 2.

Ved behandling med tafamidis var den absolutte frekvens af hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom 0,48 pr. patient pr. år, mens frekvensen i placeboarmen var 0,70 pr. patient pr. år.

Fagudvalget har i protokollen estimeret at den gennemsnitlige patient har ~1 hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom om året. Beregnet vha. den relative risiko og den forventede danske placebo eventrate bliver den absolutte risikoreduktion 0,32 (95 % CI 0,19; 0,44) svarende til 32 % (95 % CI 19; 44). Ved én indlæggelse pr. år pr. patient svarer en ~32 % reduktion til, at man behandler ~3 patienter i et år og undgår én indlæggelse i dette år ('numbers needed to treat' ~3).

Punktestimatet er ~2 gange større end MKRF på 15 %-point for den absolutte effektforskel og afspejler derfor en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af tafamidis merværdi af ukendt størrelse vedr. hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom. Hele konfidensintervallet ligger over MKRF.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



Figur 3: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget vurderer, at tafamidis på aggregeret niveau har en moderat merværdi vedr. hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom. Fagudvalget lægger vægt på, at den relative risikoreduktion giver en moderat merværdi. Samtidig er den absolutte risikoreduktion ca. dobbelt så høj som

den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Hele konfidensintervaller overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer derfor at den absolutte effektforskel understøtter den moderate værdi som observeres på den relative skala.

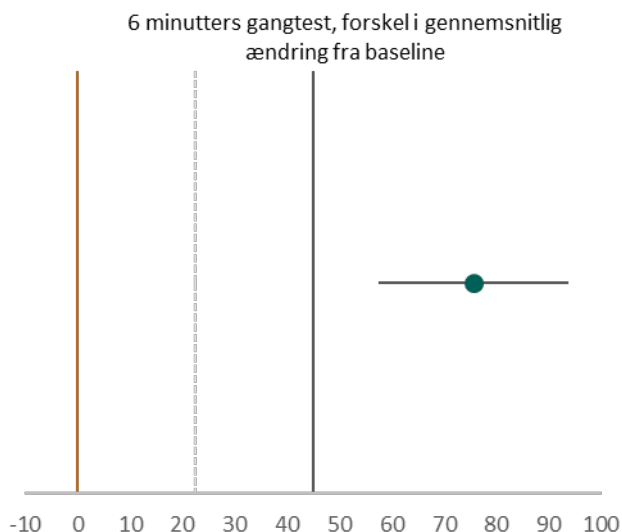
6 minutters gangtest

Som beskrevet i protokollen er effektmålet gangfunktion vurderet ved 6 minutters gangtest vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ATTR-CM påvirker patienternes fysiske funktionsniveau og dermed deres evne til selv at klare dagligdagens gøremål som f.eks. gang til offentlig transport og indkøb.

Ved behandling med tafamidis var den gennemsnitlige ændring (forværring) i 6 minutters gangtest -54,87 meter fra baseline til 30 måneder. I placeboarmen var den tilsvarende gennemsnitlige ændring -130,55 meter. Dette giver en absolut forskel på 75,68 meter (95 % CI 57,56; 93,80) til fordel for tafamidis.

Punktestimatet er større end MKRF på 45 meter for den absolutte effektforskel og afspejler derfor en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af tafamidis merværdi af ukendt størrelse vedr. 6 minutters gangtest.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor



Figur 4: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for 6 minutters gangtest. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Der kategoriseres ikke på den relative skala for kontinuerte effektmål. Tafamidis har derfor aggregeret en merværdi af ukendt størrelse for gangfunktion målt ved 6 minutters gangtest.

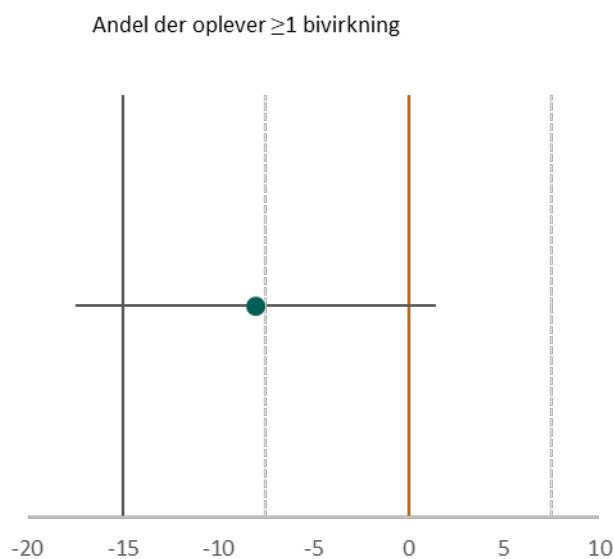
Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bivirkninger, som er særligt alvorlige eller generende, kan påvirke patienternes livskvalitet og mulighed for at gennemføre den medicinske behandling.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, og som er RR: 0,84 (0,69; 1,03), har tafamidis foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. bivirkninger.

Ved behandling med tafamidis oplevede 42,8 % af patienterne ≥ 1 behandlingsrelateret TEAE, mens 50,8 % af patienterne i placeboarmen oplevede dette. Dette giver en absolut forskel på -8,04 %-point [95 % CI -17,52; 1,44].

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (MKRF: 15 %-point). Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har tafamidis foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. bivirkninger.



Figur 5: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Sikkerhedsdata for tafamidis 61 mg er ikke tilgængelig, da denne formulering ikke blev undersøgt i det dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede fase 3-studie. Fagudvalget vurderer, at det indsendte data tyder på, at bivirkningsprofilen for tafamidis er mild og håndterbar, hvilket er i overensstemmelse med vurderingen fra EMAs EPAR. Hyppigheden af bivirkninger var ensartet og sammenlignelig hos de patienter, der blev behandlet med hhv. 80 mg tafamidis meglumin og placebo.

Følgende bivirkninger blev ifølge EMA rapporteret oftere hos patienter behandlet med 80 mg tafamidis meglumin sammenlignet med placebo: flatulens [8 patienter (4,5 %) versus 3 patienter (1,7 %)] og stigninger i leverfunktionsundersøgelser [6 patienter (3,4 %) versus 2 patienter (1,1 %)]. Behandling med tafamidis giver ikke anledning til højere behandlingsophør eller hyppigere dosisreduktion sammenlignet med placebo.

Fagudvalget bemærker, at meget sjældne bivirkninger ikke helt kan udelukkes, da det foreliggende datagrundlag består af 1 studie med 176 patienter med opfølgningstid på blot 30 måneder.

Fagudvalget vurderer, at tafamidis aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. bivirkninger. Fagudvalget lægger vægt på, at der ikke er dokumenteret en forskel i de kvantitative analyser, samt at den kvalitative gennemgang af bivirkninger viser en mild og håndterbar sikkerhedsprofil.

6 Andre overvejelser

Vedr. andre overvejelser har ansøger indsendt data fra ATTR-ACT-studiet publiceret i Maurer et al. [11], data fra EPAR [10] og upubliceret fortrolig data-on-file fra ATTR-ACT-studiet, samt data fra conferenceabstracts. Fagudvalget vurderer, at det indsendte upublicerede data-on-file og data fra abstracts, som også delvist er refereret i EPAR, ikke bidrager med substantiel ny information, men at det derimod blot understøtter data, som er publiceret. Det upublicerede data vurderes dermed ikke at påvirke evidensgrundlaget markant og anvendes derfor ikke.

6.1 Dosis 80 mg vs. 20 mg

Til indikationen hATTR med polyneuropati er den godkendte dosering 20 mg tafamidis meglumin, hvorimod den er højere til ATTR med kardiomyopati. Jf. protokollen har fagudvalget bedt ansøger redegøre for følgende: 1) valg af dosis 61 mg tafamidis (svarende til 80 mg tafamidis meglumin) fremfor en dosis bioækvivalent med 20 mg tafamidis meglumin, og 2) anvendelsen af de poolede analyser for tafamidis 20 mg og 80 mg. Fagudvalget har desuden bedt om separate analyser og opgørelser for de to anvendte doseringer og vil vurdere overensstemmelse mellem resultaterne.

Data fra ATTR-ACT viser, at der ikke er forskel på hverken klinisk effektivitet og "safety" mellem de to doser [10,11]. I EPAR findes detaljerede opgørelser over safety for de to doseringer, og begge viser en mild og håndterbar bivirkningsprofil med færre bivirkninger end placebo.

Rationalerne for valg af den højeste dosis på 80 mg tafamidis i stedet for 20 mg er: 1) den største mængde af evidens findes for tafamidis 80 mg, idet der i studiet var randomiseret 2:1:2 for hhv. 80 mg, 20 mg og placebo, og 2) analyser af biomarkøren for hjertesvigt, NT-proBNP, indikerer, at patienterne over en periode på 30 måneder opnår en mindre stigning i NT-proBNP med tafamidis 80 mg vs. 20 mg [10]. NT-proBNP er ikke medtaget i Medicinrådets vurdering af tafamidis, da det anses for et surrogat for de mere patientnære endepunkter såsom overlevelse og antal indlæggelser. Den foreslåede forskel i NT-proBNP afspejles ikke i analyserne af øvrige kliniske effektmål, hvor der ses en ensartet effekt mellem de to doser indenfor den undersøgte tidshorisont på 30 måneder.

Den nye formulering på 61 mg tafamidis er svarende til 80 mg tafamidis meglumin. Den nye formulering er ifølge ansøger lavet for "convenience", således at patienterne kun skal tage 1 kapsel pr. dag fremfor 4.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for, at 80 mg tafamidis meglumine er bedre end 20 mg tafamidis meglumine på de effektmål, der indgår i vurderingen, og at evidensen for at foretrække 80 mg dosering fremfor 20 mg er baseret på data for surrogatendepunkter. Fagudvalget er imidlertid enige i betragtningen om, at der er forholdsvist mest data til at underbygge anvendelsen af dosis på 80 mg tafamidis meglumine, og at der samtidig er tilstrækkelig evidens for, at den valgte dosering på 80 mg tafamidis meglumine er effektiv med en mild sikkerhedsprofil.

6.2 Opdeling på hATTR vs. ATTRwt

Patienter med hhv. hATTR og ATTRwt har forskellige underliggende årsager til sygdommen samt markante forskelle i patientkarakteristika, herunder alder. Fagudvalget har derfor bedt om at se analyseresultater og baselinekarakteristik opgjort separat for patienter med hATTR og ATTRwt og vil vurdere disse med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

I ATTR-ACT-studiet har ~24 % af patienterne hATTR, mens de resterende er vildtype. Baselinekarakteristika hos patienter med den arvelige hATTR tyder på en lidt mere fremskreden sygdom end for patienter med ATTRwt-genotypen, idet at en højere andel af hATTR-patienter var i NYHA-klasse III [10]

På overlevelse ses ingen forskel i effektforhold mellem de to patientgrupper [11]. På hospitalsindlæggelser grundet kardiovaskulær sygdom ses en tydelig effekt for ATTRwt, mens effekten for hATTR ikke er signifikant og har et punkttestimat, som ligger tæt på 0 (ingen forskel) i forhold til placebo [11]. Ansøger foreslår, at denne tilsyneladende forskel mellem de to grupper kan skyldes forskelle i sygdomsstadiet, idet flere med hATTR havde mere fremskreden sygdom vurderet ud fra NYHA-klasse. Dette vil blive diskuteret nærmere i næste afsnit ”opdeling i sygdomsstadier”.

Efter 30 måneder ses statistisk signifikante effekter i begge patientgrupper for livskvalitet og 6 minutters gangtest [10].

Fagudvalget vurderer, at begge patientpopulationer ser ud til at have effekt af behandling med tafamidis og finder ikke grund til at undlade behandling i nogle patienter på baggrund af det forelagte data. Patientpopulationen med arvelig transthyretin amyloidose er heterogen, og den danske mutation p.Leu131Met er ikke repræsenteret i studiet.

6.3 Opdeling i sygdomsstadier

I publicerede studier på tafamidis er det indikeret, at patienter i tidlige sygdomsstadier har størst gavn af behandling [12,17]. Fagudvalget ønsker derfor at vurdere, om patienter i forskellige sygdomsstadier vil have lige stor effekt af behandling med tafamidis. Fagudvalget ønsker derfor analyser, som er opdelt på NYHA-klasser. Fagudvalget ønsker herudover analyser, som er opdelt på NAC disease-stage ud fra værdier af NT-proBNP og eGFR. Fagudvalget vil vurdere data for disse opdelinger i sygdomsstadier med henblik på en eventuel differentiering af effekt. Fagudvalget vil i den forbindelse vurdere, om de to måder at inddele sygdommen på giver enslydende resultater. Fagudvalget mener, det er essentielt med en opdeling på begge disse måder, da NYHA-klassifikation er forbundet med en vis subjektivitet, mens NAC disease-stage klassificeres objektivt på baggrund af blodprøvemålinger.

Vedrørende opdeling i sygdomsstadier har ansøger indsendt data for NYHA-klasse I og II (poolet) og for NYHA-klasse III fra ATTR-ACT-studiet. ITT-populationen består af ~8 % NYHA-klasse I, ~60 % NYHA-klasse II og ~32 % NYHA-klasse III.

For effektmålet *overlevelse* ses en numerisk større effekt ved NYHA-klasse I+II vs. NYHA-klasse III. For patienter i NYHA-klasse III er punkttestimatet til fordel for tafamidis, men af mindre størrelsesorden og opnår ikke statistisk signifikans [11].

For effektmålet hospitalsindlæggelser grundet kardiovaskulær sygdom ses en interaktion med NYHA-klasser, idet tafamidis med NYHA-klasse I+II mindsker frekvensen af indlæggelser, mens tafamidis ved NYHA-klasse III øger indlæggelsesfrekvensen [11]. Ansøger diskuterer, at dette fænomen kan skyldes en længere overlevelse i et mere alvorligt sygdomsstadie for patienter behandlet med tafamidis.

For patienter med NYHA-klasse I +II sås en statistisk signifikant effekt på livskvalitet fra måned 6 til 30. En statistisk signifikant behandlingseffekt blev kun observeret ved måned 18 og 30 for patienter med NYHA-klasse III. For patienter med NYHA-klasse I +II sås en statistisk signifikant effekt på 6MWT fra måned 6 til 30. En statistisk signifikant behandlingseffekt blev kun observeret ved måned 24 for patienter med NYHA-klasse III [10].

Fagudvalget bemærker, at der ikke forelagt evidens for NYHA-klasse I. For den samlede gruppe af NYHA-klasse I og II (som består af en stor overvægt af NYHA-klasse II) ses en effekt for alle effektmål. For patienter i NYHA-klasse III tyder den forelagte evidens på, at behandling med tafamidis medfører en øget frekvens af hospitalsindlæggelser. For øvrige effektmål er effekterne i NYHA-klasse III mindre overbevisende end for NYHA-klasse I+II.

Data tyder dermed på, at der er størst gavn af behandling inden NYHA-klasse III.

Fagudvalget undrer sig over, at ansøger ikke leverer data for patienter opdelt i NAC sygdomsstadier. Ansøger angiver, at denne inddeling ikke er defineret i studiet, og at analysen derfor ikke er lavet.

Fagudvalget vurderer, at effekten af tafamidis er størst i de tidligere sygdomsstadier (NYHA-klasse I+II) og bemærker, at det kan skyldes enten mangel på effekt i de senere stadier grundet fremskreden sygdom, eller at effekten er (for) sent indsættende, som observeret ved effekten på overlevelse.

6.4 Opstart og seponering

Behandling med tafamidis bør opstartes så hurtigt som muligt, efter at diagnosen er stillet og aktiv sygdom konstateret. I udredningen af patienter med symptomer på hjertepåvirkning i form af kardiomyopati skal AL amyloidose udelukkes ved blodprøver og evt. knoglemarvsundersøgelse, og mistanken om ATTR-CM skal bekræftes ved MR-scanning af hjertet, og/eller DPD skintigrafi af hjertet. For at stille den endelige diagnose, ATTR-CM, bør der tages en hjertebiopsi for at påvise amyloide aflejringer ved histologi. I nogle tilfælde kan amyloide aflejringer i biopsi fra andet væv, eksempelvis fedtvæv, sammen med en positiv skintigrafiundersøgelse være tilstrækkeligt til at stille diagnosen. Diagnosen af den arvelige form kræver, i tillæg til ovenstående, en genetisk undersøgelse med fund af sygdomsforårsagende ændring (mutation) i TTR-genet.

Fagudvalget vurderer, at når den amyloidrelaterede hjerteskrade er mere fremskreden, f.eks. hos patienter med vedvarende NYHA-klasse III og IV, bør der som udgangspunkt ikke opstartes behandling med tafamidis.

Tafamidis bør seponeres ved uacceptable bivirkninger, ved levertransplantation, eller når patienten er i terminalstadiet eller har så udtalt sygdomsudvikling, at behandlingen ikke længere skønnes meningsfuld.

7 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at tafamidis giver en *moderat merværdi* sammenlignet med placebo til patienter med transthyretin amyloidose med kardiomyopati.

Fagudvalget lægger vægt på, at der ses en klinisk relevant behandlingsgevinst på alle de inkluderede effektmål, hvilket vil sige forbedret overlevelse og livskvalitet grundet en klinisk relevant reduceret sygdomsprogression indenfor studiets opfølgningstid.

Relative effektestimater: På den relative skala observeres en effektstørrelse, der giver en moderat merværdi for *hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom*, mens *overlevelse* giver merværdi af ukendt størrelse på den relative skala.

Absolutte effektestimater: Punktestimaterne for de absolutte effektforskelle vedr. de kritiske effektmål *overlevelse* og *livskvalitet* ligger næsten 3 gange over de prædefinerede MKRF. For overlevelse ligger næsten hele konfidensintervallet over MKRF og for livskvalitet ligger hele konfidensintervallet betydeligt over MKRF. Punktestimaterne med tilhørende konfidensintervaller for de absolutte forskelle vedr. de vigtige effektmål *hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom* og *gangfunktion* ligger tydeligt over de prædefinerede MKRF på de absolutte skalaer. Disse absolutte effektforskelle for *overlevelse*, *livskvalitet*, *hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom* samt *gangfunktion* er af betydelig størrelsesorden og er i overensstemmelse med en moderat merværdi. Der ses ingen betydende bivirkninger.

Samlet set vurderer fagudvalget, at effekten af tafamidis er betydelig og relevant for patienten og vurderer derfor, at tafamidis har en moderat merværdi.

Fagudvalget vurderer, at den moderate merværdi gælder NYHA-klasse I og II, og at der hos patienter med vedvarende NYHA-klasse III og IV som udgangspunkt ikke bør opstartes behandling med tafamidis.

Evidensens kvalitet er moderat og nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

9 Referencer

1. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31.
2. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(7):398–408.
3. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: Adam M. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: GeneReviews® [Internet];
4. Nelson LM, Penninga L, Villadsen GE, Mølgaard H, Eiskjaer H, Hillingsø JG, et al. Outcome in patients treated with isolated liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis to prevent cardiomyopathy. *Clin Transplant.* 2015;29(12):1098–104.
5. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2019;140(1):16–26.
6. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Tafamidis for treatment of senile systemic amyloidosis. 2012.
7. Dansk Cardiologisk Selskab. *Behandlingsvejledning Myokardiesygdomme.* 2019.
8. Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels* 9th ed. Little, Brown; 1994.
9. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2799–806.
10. EMA. Vyndaqel-H-C2294-X-0049-G: EPAR - Assessment report. 2020.
11. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007–16.
12. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2872–91.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg

Formand	Indstillet af
Redi Pecini Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Claus Holst-Hansen Overlæge	Region Nordjylland
Henrik Ølholm Vase Afdelingslæge	Region Midtjylland
Martin Busk Overlæge	Region Syddanmark
Hanne Elming Overlæge	Region Sjælland
Kasper Rossing Overlæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Claus Stage Speciallæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Johannes Jakobsen Professor	Dansk Neurologisk Selskab
Anette Torvin Møller Overlæge	Dansk Neurologisk Selskab
Søren Fanø Overlæge	Dansk Cardiologisk Selskab
Peter Ott Ledende overlæge	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Jens Michael Hertz Professor, overlæge	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Astrid Juhl Terkelsen Speciallæge i Neurologi	Inviteret af formanden
Birthe Byskov Holm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Evidensens kvalitet

12.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
ATTR-ACT	lav	lav	lav	lav	lav	lav

12.2 GRADE-profil

GRADE-profil tafamidis vs. placebo (ATTR-ACT)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Tafamidis	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	264	177	HR: 0,70 [0,51; 0,96]	13,4 % [4,26; 22,53]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS) score												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	170	84	-	13,65 [9,48; 17,83]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom, antal indlæggelser pr. patient pr. år (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	264	177	RR: 0,68 [0,56; 0,81]	-32 % [-44; -19]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Gangfunktion, gennemsnitlig ændring i 6 minutters gangtest (m)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	155	70	-	75,68 meter [57,56; 93,80]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Bivirkninger, andel patienter der oplever ≥ 1 bivirkning (AR) (%-point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	264	177	RR: 0,84 [0,69; 1,03]	-8,04 %-point [-17,52; 1,44]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Samlet kategori: Moderat												
<i>CI Konfidensinterval; HR Hazard ratio; RR Relativ risiko</i> <i>a. Der er kun data fra ét randomiseret studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>b. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i>												