

Medicinrådets anbefaling
vedr. tafamidis til
behandling af vildtype
transthyretinmedieret
amyloidose med
kardiomyopati

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. oktober 2024

Ikrafttrædelsesdato 23. oktober 2024

Dokumentnummer 205181

Versionsnummer 5.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tafamidis (Vyndaqel)

Indikation Behandling af transthyretin amyloidose hos voksne patienter med vildtypekardiomyopati eller hereditær kardiomyopati (ATTR-CM).
Behandling af transthyretin amyloidose hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning.

Lægemiddelfirma Pfizer

ATC-kode N07XX08

Sagsbehandling

Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger 8. november 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 20. marts 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 28. juni 2024

Rådets anbefaling 23. oktober 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 1 dag (106 arbejdsdage)

Der har været clock-stop i sagen i perioden 6. august til 3. september 2024 i forbindelse med forhandlingsprocessen efter ønske fra virksomheden.

Der har derudover været clock-stop i perioden 25. september til 23. oktober 2024, da Rådet bad om yderligere analyser af ressourceforbrug ift. diagnostik.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende transthyretin amyloidose



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** tafamidis til behandling af patienter med vildtype og arvelig transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati. Anbefalingen gælder kun patienter, der er i NYHA-klasse I-III og NAC-stadie I eller II, og som opfylder Medicinerådets opstartskriterier.

Behandling med tafamidis kan udskyde tiden til sygdomsforværring og forlænge overlevelsen for patienterne sammenlignet med ingen aktiv behandling. Der er få bivirkninger ved tafamidis.

Medicinerådet vurderer, at de samlede udgifter er rimelige i forhold til lægemidlets effekt i denne patientpopulation.

Medicinerådets opstarts- og seponeringskriterier kan læses på Medicinerådets hjemmeside.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 24. oktober 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

I 2020 vurderede Medicinrådet tafamidis til behandling af patienter med transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTR-CM). I den forbindelse blev tafamidis anbefalet til den arvelige form (hATTR-CM), hvorimod det ikke blev anbefalet til vildtype-formen (ATTRwt-CM). I 2022 blev der foretaget en revurdering baseret på ny pris og opdateret patientantal, hvilket ikke medførte ændringer i anbefalingerne udarbejdet i 2020. De tidligere vurderinger var ikke baseret på QALY-metoden.

Denne vurdering omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser ved tafamidis til vildtype transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTRwt-CM), og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer A/S.

Vildtype transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati

Ved ATTRwt-CM aflejres amyloide fibriller (pga. misfoldning af vildtype transthyretin) i hjertet, og symptomerne på hjertepåvirkning inkluderer typisk åndenød, nedsat fysisk kapacitet, træthed og ødemer. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 150 nye patienter om året, og at der i alt er 400-500 patienter med ATTRwt-CM. Der forventes en stigning i prævalens pga. øget fokus på tidlig diagnosticering.

Tafamidis

Tafamidis er en specifik stabilisator af transthyretinproteinet TTR, og tafamidis hæmmer dissociationen til monomerer, som er det hastighedsbegrænsende trin i formationen af amyloide fragmenter.

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.

Nuværende behandling i Danmark

Der findes på nuværende tidspunkt i Danmark ingen anbefalede lægemidler til behandling af patienter med ATTRwt-CM.

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.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering er baseret på data fra det randomiserede, placebokontrollerede ATTR-ACT-studie på 30 måneder. ATTR-ACT-studiet viser øget overlevelse og forbedring i helbredsrelateret livskvalitet ved tafamidis-behandling af patienter med ATTRwt-CM. Et opfølgingsstudie (ATTR-ACT LTE) med data indtil 72 måneder indikerer, at der fortsat er en overlevelsesgevinst samt en forbedring i helbredsrelateret livskvalitet efter måned 30, men dette studie havde ingen placebo-arm, da alle patienter blev behandlet med tafamidis i ATTR-ACT LTE. Data fra ATTR-ACT-studiet viste færre hospitalsindlæggelser



relateret til kardiovaskulær sygdom ved tafamidis-behandling af patienter, der var i NYHA-klasse I-II ved baseline, men flere ved tafamidis-behandling af patienter, der var i NYHA klasse III ved baseline. Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen for tafamidis er mild og håndterbar

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en markov model til at estimere omkostningseffektiviteten af tafamidis til behandling af patienter med vildtype transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTRwt-CM).

Modellen stadier er baseret på NYHA-klassificering og analysen tager udgangspunkt i ATTR-ACT-studiet, som anvendes til at estimere patienternes NYHA-klasse, samt deres samlede overlevelse. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-3L-data fra samme studie, mappet til EQ-5D-5L og koblet til danske præferencevægte.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådet finder, at der er stor usikkerhed forbundet med den estimerede overlevelse i ansøgers analyse. I dansk klinisk praksis forventes patienterne at leve længere end placebo-gruppen i ATTR-ACT og længere end ansøgers foretrukne ekstrapolering. Medicinrådet har derfor valgt, at anvende en Log-normal-fordeling til at ekstrapolere OS-data for placebogruppen, hvilket øger den estimerede overlevelse for placebogruppen. Medicinrådet vurderer dog, at overlevelsen for placebogruppen fortsat kan være underestimeret.

Ved Medicinrådets valg af Log-normal-fordeling til fremskrivning af placeboarmen øges overlevelsen for placebo-armen, men transitionerne der anvendes til at estimere patienternes bevægelse mellem NYHA-stadierne medfører, at en stor andel af patienterne i placebo-armen vil ende i NYHA IV og forblive i dette stadie i for lang tid, set i forhold til prognosen for denne gruppe. Derved bliver livskvaliteten for placebo-armen underestimeret, og dermed underestimeres ICERen også.

En anden usikkerhed ved den estimerede overlevelse i analysen er at fremskrivningen af overlevelsesh-data baserer sig på forskellige tidsperioder for tafamidis- og placebo-armen i ansøgers model. For placebo anvendes kun data fra ATTR-ACT (30 mdr) til fremskrivning af overlevelsesh-data, mens der anvender overlevelsesh-data for ATTR-ACT + LTE (72 mdr) til fremskrivning for tafamidis-armen. Det kan medføre en skævvridning af resultatet. Det har ikke været muligt for Medicinrådet at ændre tidsperioderne i ansøgers model.

Derudover antager ansøger i sin analyse, at ved behandlingsophør med tafamidis vil eneste ændring være, at der ikke vil tilskrives flere lægemiddelomkostninger. Effekten vil således bibeholdes uændret. Medicinrådet vurderer, at dette medfører, at effekt og omkostninger i ansøgers analyse ikke stemmer overens. Medicinrådet har fra ansøger efterspurgt, at patienternes sygdoms- og mortalitetsudvikling efter behandlingsophør efter afslutning af ATTR-ACT LTE udvikler sig som for placebogruppen i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger har ikke lavet ændringen, men foreslår i stedet, at lægemiddelomkostninger til tafamidis tilskrives så længe patienterne er i live for andelen af patienter, som er i behandling ved afslutningen af ATTR-ACT LTE. I Medicinrådets



hovedanalyse er der derfor inkluderet lægemiddelomkostninger til tafamidids for de patienter, der er i live. Selvom dette formentlig giver en for lang behandlingsvarighed vurderer Medicinrådet er forholdet mellem effekt og pris er mere balanceret ved at anvende denne tilgang til behandlingsophøret efter ATTR-ACT LTE.

Ansøger har valgt at anvende behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier i analysen, hvorved nytteværdien i et givent stadie kan være forskellig mellem tafamidis-gruppen og placebo-gruppen. Medicinrådet vurderer dog, at denne antagelse ikke er tilstrækkeligt underbygget i forhold til at det afviger metodisk fra den tilgang der fortrækkes med stadiespecifikke nytteværdier som udgangspunkt. Derfor har Medicinrådet anvendt stadiespecifikke nytteværdier i egen hovedanalyse, men har også lavet en følsomhedsanalyse hvor de behandlingsspecifikke nytteværdier anvendes.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med bedre overlevelse i placebogruppen som i ATTR-ACT viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tafamidis og ingen aktiv behandling er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [redacted] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Tafamidis	Ingen aktiv behandling	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 2,8 mio. Beregnet med SAIP: [redacted]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 2,3 mio. Beregnet med SAIP: [redacted]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af tafamidis som mulig standardbehandling vil være ca. [redacted] DKK i år 5 sammenlignet med ingen aktiv behandling.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Transthyretinmedieret amyloidose	10
1.2.1	Symptomer	11
1.2.2	Diagnosticering	12
1.3	Tafamidis.....	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.2	Kliniske studier	14
2.2.1	ATTR-ACT	15
2.2.2	ATTR-ACT LTE	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål i ATTR-ACT og sundhedsøkonomisk analyse	16
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	19
2.3.4	Effektmål.....	19
2.4	Sammenligning af effekt	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater	20
2.4.3	Overlevelse	20
2.4.4	Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom	25
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet.....	26
2.4.6	Seks minutters gangstest	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	27
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	27
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	28
3.1	Analyseperspektiv.....	28
3.2	Model.....	28
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	31
3.4	Omkostninger	33
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	33
3.4.2	Monitoreringsomkostninger	34
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	37
3.4.4	Patientomkostninger	37
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	38
3.6	Resultater.....	39



3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	39
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	40
4.	Budgetkonsekvenser.....	43
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	43
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	44
5.	Diskussion	44
6.	Referencer.....	46
7.	Sammensætning af fagudvalg	47
8.	Versionslog.....	48
9.	Bilag 1	49
10.	Bilag 2	50
11.	Bilag 3	51



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 47.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
mBMI:	<i>modified body-mass index</i> (serum albumin niveau i gram per liter multipliceret med den konventionelle BMI (vægt i kilogram divideret med højde i anden)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

I 2020 vurderede Medicinrådet tafamidis til behandling af patienter med transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTR-CM). I den forbindelse blev tafamidis anbefalet til den arvelige form (hATTR-CM), hvorimod det ikke blev anbefalet til vildtype-formen (ATTRwt-CM). I 2022 blev der foretaget en revurdering baseret på ny pris og opdateret patientantal, hvilket ikke medførte ændringer i anbefalingerne udarbejdet i 2020. De tidligere vurderinger var ikke baseret på QALY-metoden.

Denne vurdering omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser ved tafamidis til vildtype transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTRwt-CM), og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer A/S.

Pfizer A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. februar 2020.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 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 vildtype transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTRwt-CM).

ATTR-CM er relateret til stigende alder, men årsagen til, at nogle får sygdommen, mens andre ikke gør, er endnu ukendt. Obduktionsundersøgelser har vist, at amyloidaflejringer af transthyretin er til stede i hjertet i op til 25 % af ældre mennesker uden nødvendigvis at give symptomer på sygdom [1]. 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 [1]. Det



er sandsynligt, at sværhedsgraden af symptomer ved de nævnte lidelser kan vise sig delvist at være betinget af graden af amyloidaflejringer i hjertemusklen.

ATTR-CMwter 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 ATTR-CM er median ca. 5 år fra diagnose [1]. Ifølge Danmarks Statistik er den gennemsnitlige restlevetid 8,10 år for en mand på 80 år i 2022-2023, og ifølge ATP er den gennemsnitlige restlevetid 9 år for en mand på 80 år i 2024.

Der er ikke publiceret estimater for incidens og prævalens af ATTR-CM i Danmark. EMA estimerede i 2011, at ATTRwt 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. 100 nye patienter om året, og at der i alt er ca. 550 patienter med ATTRwt-CM. Estimatet omkring fremtidig incidens og prævalens er dog behæftet med stor usikkerhed.

1.2.1 Symptomer

ATTR-CM medfører 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. 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 hjertesvigtsymptomer beskrives traditionelt ud fra fire NYHA-funktionsklasser, der er baseret på patientsymptomer. 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 hjertesvigtpatienter 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 < 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 kriterierne for enten klasse I eller III.

1.2.2 Diagnosticering

Mistanke om ATTR-CM opstår på baggrund af symptomer på hjertepåvirkning, observationer på EKG (fx svagt elektrisk signal og R-tak) og ekkokardiografi (fx septumfortykkelse) 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. Denne non-invasive tilgang vil hos de fleste patienter være tilstrækkelig til at stille diagnosen ATTR-CM, men i tvivlstilfælde må der foretages hjertebiopsi. Diagnosen af den arvelige form kræver, i tillæg til ovenstående, en genetisk undersøgelse med fund af sygdomsforårsagende ændring (mutation) i TTR-genet.

1.3 Tafamidis

Tafamidis (handelsnavn: Vyndaqel) 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.

Dosering

Til indikationen ATTR-CM er tafamidis godkendt af EMA i en dosis på 61 mg. Tafamidis er også godkendt af EMA i 2011 til arvelig ATTR med polyneuropati stadie 1 i en dosis på 20 mg tafamidis meglumine, og det er anbefalet af Medicinrådet til denne indikation.

Tafamidis til ATTR-CM administreres én gang dagligt peroralt i en blød kapsel indeholdende 61 mg tafamidis. Tafamidis kan tages med eller uden mad. 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. Den nye formulering på 61 mg tafamidis er ifølge ansøger lavet for, at patienterne kun skal tage 1 kapsel pr. dag fremfor 4 gange 20 mg tafamidis meglumin.

1.4 Nuværende behandling

Der findes på nuværende tidspunkt i Danmark ingen anbefalede lægemidler til behandling af patienter med ATTRwt-CM. 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]. Pacemakerbehandling kan blive nødvendig.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der er ikke udført en systematisk litteratursøgning. Ligesom den første ansøgning for tafamidis, er den nye ansøgning baseret på ATTR-ACT-studiet af tafamidis versus placebo, hvilket er den rette komparator for dansk klinisk praksis. Desuden er der inkluderet et long-term extension studie (ATTR-ACT LTE), hvor patienter blev behandlet med tafamidis 20 mg eller 80 mg.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 1. Randomiserede kontrollerede studier af tafamidis

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ATTR-ACT study [NCT01994889]	Patienter med ATTR-CM	To arme: 1) Tafamidis meglumin 80 mg 2) Tafamidis meglumin 20 mg	Placebo	All-cause mortalitet, hospitalsindlæggelser pga. kardiovaskulær sygdom, 6-minutters gangtest, livskvalitet, NYHA-klassifikation, bivirkninger	All-cause mortalitet og NYHA-klassifikation
ATTR-ACT LTE study [NCT02791230]	Patienter, der har gennemført ATTR-ACT	Behandling med tafamidis i både ATTR-ACT og LTE ("continuous tafamidis")	Behandling med placebo i ATTR-ACT og med tafamidis i LTE ("placebo to tafamidis")	All-cause mortalitet, kardiovaskulær mortalitet, all-cause hospitalisering, hospitalsindlæggelser pga. kardiovaskulær sygdom, 6-minutters gangtest, livskvalitet, NYHA-klassifikation, bivirkninger	All-cause mortalitet og NYHA-klassifikation



2.2.1 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 meglumin, 20 mg tafamidis meglumin eller matchende placebo peroralt dagligt i et forhold på 2:1:2 i 30 måneder.

Studiet inkluderede 441 patienter, som havde hATTR-CM (24%) eller ATTRwt-CM (76%). 264 patienter blev randomiseret til behandling med tafamidis meglumin (176 til 80 mg og 88 til 20 mg) og 177 til behandling med placebo. Randomiseringen var stratificeret på type af ATTR-CM (arvelig vs. vildtype) og på NYHA-status ved baseline.

I tafamidis-armene udtrådte 52 patienter, hvoraf 33 var døde ved måned 30, og herudover døde 39 patienter under studiet. I placebo-armen udtrådte 54 patienter, hvoraf 34 var døde ved måned 30, og herudover døde 38 under studiet. Frafaldet var således på 24%, mens estimatet for ophør med behandling ved måned 30 er på cirka 21%.

2.2.2 ATTR-ACT LTE

Patienter, der gennemførte ATTR-ACT, kunne indgå i ATTR-ACT LTE, og der var 110 patienter fra 80 mg tafamidis-armen i ATTR-ACT, som fortsatte i LTE, og 82 patienter fra placebo-armen, som fortsatte i LTE. Patienter, der fik placebo-behandling i ATTR-ACT, blev randomiseret til 20 mg eller 80 mg open-label tafamidis meglumin i ATTR-ACT LTE ("*placebo to tafamidis*"). Patienter, der fik tafamidis i ATTR-ACT, fik 80 mg tafamidis meglumin i ATTR-ACT LTE ("*continuous tafamidis*"). I juli 2018 ændres doseringen med 80 mg tafamidis meglumin til 61 mg fri tafamidis. Patienter, som fik 20 mg tafamidis meglumin i ATTR-ACT, blev ekskluderet fra analyserne af LTE.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål i ATTR-ACT og sundhedsøkonomisk analyse

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med ATTRwt-CM og NYHA-klasse I-III. Analyser af nogle effektmål er kun tilgængelige i den samlede ATTR-CM-population.	Overlevelsen er bedre i den danske ATTRwt-CM population end i ATTR-ACT	Patienter med ATTR-CM og NYHA-klasse I-III
Intervention	Peroral tafamidis 61 mg én gang dagligt (eller bioækvivalent tafamidis meglimin 80 mg) eller tafamidis meglumin 20 mg	Peroral tafamidis 61 er i overensstemmelse med EMAs indikation og forventelig dosis i dansk klinisk praksis	Peroral tafamidis 61 mg én gang dagligt
Komparator	Placebo	Placebo er den rette komparator ift. dansk klinisk praksis	Placebo
Effektmål	All-cause mortalitet, indlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom, 6-minutters gangtest, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Mortalitetsrisikoen vurderes at være væsentligt lavere i en dansk population af ATTRwt end i ATTR-ACT	All-cause mortalitet og helbredsrelateret livskvalitet baseret på stadiespecifikke værdier

2.3.1 Population

For at kunne deltage i ATTR-ACT krævedes en alder på 18-90 år, amyloid i biopsi-prøve fra hjertet eller andet væv, ventrikulær septumtykkelse på >12 mm, anamnese med hjertesvigt, NT-proBNP 600 ≥ pg/mL og ≥ 100 meter tilbagelagt distance på en 6 minutters gangtest. Derudover var der følgende eksklusionskriterier: hjertesvigt af andre grunde end transthyretin amyloid kardiomyopati; NYHA-klasse IV; let-kæde amyloidose; anamnese med lever eller hjertetransplantation; implanterbar hjertestarter; estimeret glomerulær filtrationsrate på mindre end ml/min/1,73 m²; lever transaminase to gange over den øverste grænse af referenceintervallet; mBMI ≤ 600; igangværende behandling med NSAID, tauroursodeoxycholsyre, doxycycline, calcium-kanal-blokkere eller digitalis.

Medianalderen i ATTR-ACT er ~75 år, mens den tilsvarende medianalder i dansk klinisk praksis menes at være 80 år. Omkring 90 % af deltagerne i ATTR-ACT er mænd, og ca. 60 % er i NYHA-klasse II, ~30 % i NYHA-klasse III og ~10 % i NYHA-klasse I. Den gennemsnitlige tid fra diagnose til inklusion i studiet var 1,0 år (SD 1,3) for tafamidis og 1,2 år (SD 1,4) i placeboarmen.



Effektestimater specifikt for ATTRwt-CM er præsenteret for mortalitet og helbredsrelateret livskvalitet, mens de øvrige effektestimater er for både ATTRwt-CM og hATTR-CM som samlet population.

Baselinekarakteristika i ATTR-ACT ses i Tabel 3. Det ses, at der var en større andel med NYHA-klasse III ved baseline i placebo-armen (35,6 %) end i tafamidis-armen (29,5 %).

Tabel 3. Baselinekarakteristika i ATTR-ACT

Karakteristika	Tafamidis	Placebo
Alder i år, median (range)	75 (46-88)	74 (51-89)
Køn, mænd, n (%)	241 (91,3)	157 (88,7)
ATTRwt, n (%)	201 (76,1)	134 (75,7)
Diastolisk blodtryk (liggende) i mm Hg, gennemsnit ± sd	115,4±15,4	115,1±15,7
Puls (liggende) i slag per minut, gennemsnit ± sd	70,7±12,3	69,9±11,7
NYHA-klasse I, n (%)	24 (9,1)	13 (7,3)
NYHA-klasse II, n (%)	162 (61,4)	101 (57,1)
NYHA-klasse III, n (%)	78 (29,5)	63 (35,6)
NT-proBNP level — pg/ml, median (interkvartilbredde)	2995,9 (1751,5-4861,5)	3161,0 (1864,4-4825,0)

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at overlevelsen i ATTR-ACT er væsentligt lavere end i dansk klinisk praksis. I et nyere (2019-2023) studie kaldet ATTRibute [3], som har sammenlignet lægemidlet acoramidis med placebo, var overlevelsen i placeboarmen væsentlig bedre end i ATTR-ACT. Populationen i dansk klinisk minder mere om populationen i ATTRibute end ATTR-ACT, idet der ikke krævedes biopsi i ATTRibute, havde en større andel af ATTRwt-CM (90%) og den gennemsnitlige alder (77 år) i ATTRibute var tættere dansk praksis. Endelig var patienterne i ATTR-ACT meget selekterede og rekrutteret på dedikerede amyloidose-centre for 10 år siden, hvor opmærksomheden på sygdommen ATTR-CM generelt var mindre og dermed var det kun de mest syge patienter, som blev diagnosticeret.

Population i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på ATTRwt-CM, hvilket stemmer overens med Medicinerådets ønske for denne vurdering. Medicinerådet accepterer dog afrapporteringen af effektestimater for ATTRwt-CM og hATTR-CM som samlet population.



Hvis tafamidis anbefales til behandling af ATTRwt-CM, så formodes det at 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 samtidige amyloide aflejringer. Samtidig vil den danske population herefter formentlig også omfatte flere patienter i tidligere sygdomsstadier end dem, der er inkluderet i studiet.

Der er ikke inkluderet patienter med NYHA-klasse IV, og derfor betragtes denne gruppe ikke som kandidater til tafamidis-behandling i dansk klinisk praksis. NYHA-klassifikationen er imidlertid subjektiv, og derfor har Medicinrådet tidligere efterspurgt, at der også blev lavet analyser vha. mere objektive populationskriterier i form af *NAC disease-stages* ud fra værdier af NT-proBNP og eGFR. Ansøger har ikke leveret sådanne analyse.

2.3.2 Intervention

Interventionen i ansøgningen er peroral tafamidis 61 mg dagligt. EMA anbefaler denne dosis, og det vil være den relevante dosis til ATTRwt-CM i dansk klinisk praksis. ATTR-ACT undersøgte den bioækvivalente dosis af tafamidis meglumin 80 mg. Tafamidis meglumin 20 mg er anbefalet af Medicinrådet til arvelig transthyretin amyloidose med polyneuropati stadie 1.

Det vil i dansk klinisk praksis være anbefalet at seponere tafamidis ved uacceptable bivirkninger, amning, graviditet, organtransplantation, i terminalfasen eller ved så udtalt sygdomsudvikling at behandling ikke længere skønnes meningsfuld. I ATTR-ACT blev tafamidis seponeret ved graviditet, organtransplantation og mekanisk hjertepumpe (Left Ventricular Assist Device = LVAD), men ikke ved udtalt sygdomsudvikling.

Effekt- og sikkerhedsevaluering og de sundhedsøkonomiske analyser er baseret på ITT-analyser (se dog Medicinrådets vurdering af analysemetode). Der var en adherence-ratio på 97,67% (ratio mellem antal doser indtaget versus antal doser ordineret). I ATTR-ACT blev tafamidis meglumin 80 mg udleveret ved dag 1, uge 2, måned 1, måned 3 og herefter hver tredje måned. Tafamidis meglumin 80 mg skulle tages som 4 kapsler af 20 mg.

Ansøgers rationaler for valg af den tafamidis 61 mg som intervention svarende til 80 mg tafamidis meglumin i stedet for 20 mg er: 1) den største mængde af evidens findes for tafamidis meglumin 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 meglumin 80 mg vs. 20 mg.

Medicinrådets vurdering af intervention

Overordnet er der en rimelig overensstemmelse mellem interventionen og den forventede kliniske praksis i Danmark. Denne vurdering er baseret på bioækvivalens mellem fri tafamidis 61 og tafamidis meglumin 80 mg, og der vil i det følgende ikke blive lagt vægt på, om dosis er tafamidis meglumin 80 mg eller fri tafamidis 61 mg.



Der kan være forskelle i adherence mellem studierne og dansk klinisk praksis, fordi tafamidis er indtaget som 20 mg fire gange dagligt i ATTR-ACT og pga. forskelle i ordinationspraksis mellem ATTR-ACT og dansk klinisk praksis. Disse potentielle forskelle i adherence, ordinationspraksis og seponeringspraksis vurderes at være af mindre betydning for effektivitet og omkostningseffektivitet.

2.3.3 Komparator

Komparator er placebo. Der findes på nuværende tidspunkt i Danmark ingen anbefalede lægemidler til behandling af patienter med ATTRwt-CM. Der gives symptombehandling i form af diuretika, hvilket også tillades i studiet (uanset behandlingsarm).

Medicinrådets vurdering af komparator

Komparator afspejler dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har i deres ansøgning indsendt data for mortalitet på baggrund af ATTR og ATTR-LTE. På baggrund af ATTR har virksomheden i tidligere ansøgninger desuden indsendt data for ITT-populationen angående hyppighed af hjerte-kar-relaterede indlæggelser, ændring i gangfunktion ved "6-minute-walk-test" (6MWT) og livskvalitet blev målt ved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS) score og behandlingsrelaterede uønskede hændelser.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Denne rapport inkluderer både de opdaterede data for mortalitet og resultaterne for effektmål fra tidligere ansøgninger, som er blevet anvendt i tidligere vurderingsrapporter. Langtidseffekten er med brugen af effektmål fra ATTR-LTE bedre belyst end tidligere, men forbundet med usikkerhed pga. fraværet af en placebo-arm i ATTR-LTE.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemethode

Ansøgers primære analyser er ITT-analyser af 20 mg og 80 mg tafamidis meglumin som samlet gruppe. Analytiske forhold, der er specifikke for hvert effektmål, gennemgås under de enkelt effektmål.

Medicinrådets vurdering af analysemethode

20 mg og 80 mg tafamidis meglumin har en sammenlignelig effekt på all-cause mortalitet, og Medicinrådet antager derfor, at der heller ikke er væsentlige forskelle på de øvrige effektmål. Selvom deltagerne analyseres som tilhørende den gruppe, som de er randomiseret til, afspejler effektestimaterne formentlig snarere en effekt af faktisk behandling end af randomisering til tafamidis-behandling. Det skyldes, at de, der frafalder, ikke indgår i opgørelsen af effektmålene efter, at de er frafaldet, og at de, der



frafalder, formentlig ophører med behandling. Mortalitet i ATTR-ACT er dog en undtagelse, idet patienters mortalitetsstatus følges uanset frafald.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Effektmål for 20 eller 80 mg tafamidis meglumin (som samlet gruppe) sammenlignet med placebo i ATTRwt-CM og hATTR-CM (som samlet gruppe) fra ATTR-ACT

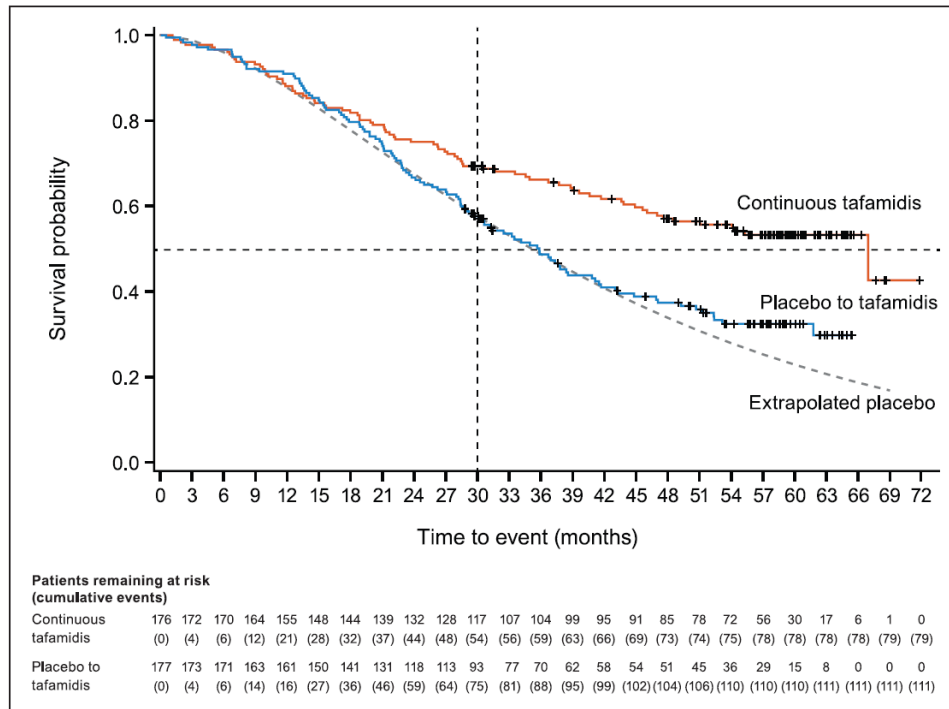
Effektmål	Tafamidis	Placebo	Effektestimater (95 % CI)
Andel, der overlever i 30 mdr.	70,5 %	57,1 %	Risikodifference: 13,5 %-point (4,26; 22,53)
Mortalitet ved 30 måneders maksimal opfølgningstid	29,5 %	42,9 %	Hazard ratio: 0,70 (0,51; 0,96)
Kardiovaskulære indlæggelser pr. patient pr. år	0,48 indlæggelser	0,70 indlæggelser	Rate ratio: 0,68 (0,56; 0,81)
Ændring i livskvalitet fra baseline til 30 måneder målt ved KCCQ-OS score	-7,16 point	-20,81 point	Difference: 13,65 point (9,48; 17,83)
Ændring fra baseline til 30 måneder i 6 minutters gangtest	-54,87 meter	-130,55 meter	Difference: 75,68 meter (57,56; 93,80)
Andel der oplever ≥ 1 uønskede hændelser	42,8 %	50,8 %	Difference: -8,04 %-point (-17,52; 1,44)

Disse data stammer fra ansøgers ansøgning fra 2020.

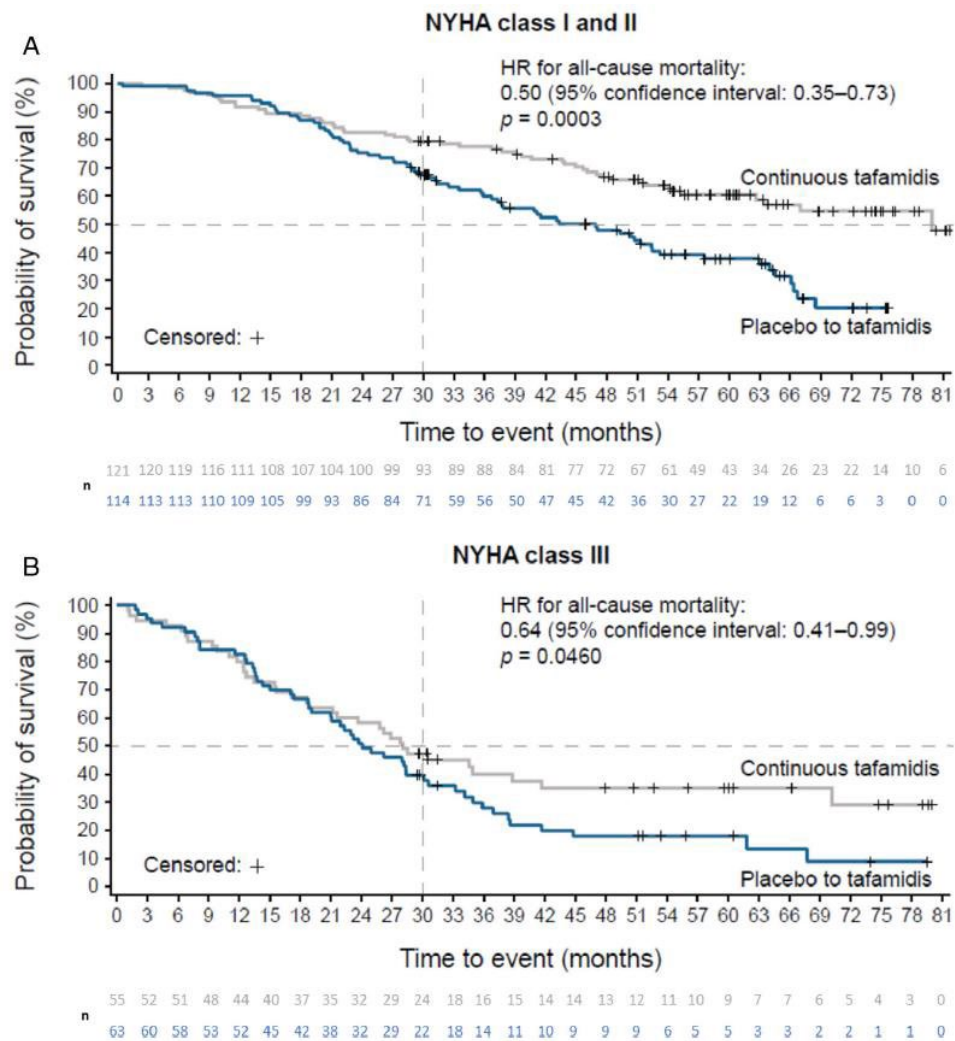
2.4.3 Overlevelse

I ATTR-ACT blev mortalitetsstatus indsamlet for alle patienter inkl. dem, som ophørte behandling før tid, mens det ikke lader til at være tilfældet i ATTR-ACT LTE. Her er mortalitetsstatus censureret undervejs for mange patienter i ATTR-ACT LTE. Mortalitet er analyseret med Cox-proportional hazard model med stratifikationsfaktorer som kovariater, og overlevelse er analyseret med Kaplan Meier-estimatoren.

I hATTR-CM og ATTRwt-CM som samlet population adskiller overlevelseskurven for tafamidis sig fra overlevelseskurven for placebo efter cirka 18 måneders behandling (Figur 1). Når der opdeles på NYHA-klasse, adskiller kurverne sig tilsyneladende først efter 20-21 måneder (Figur 2).



Figur 1. Kaplan-Meier plot (fra ansøgers ansøgning) af overlevelse for tafamidis i både ATTR-ACT og ATTR-ACT LTE ("Continuous tafamidis") og for placebo i ATTR-ACT efterfulgt af tafamidis i ATTR-ACT LTE ("Placebo to tafamidis"). Den ekstrapolerede placebokurve efter måned 30 er baseret på placebo-data fra ATTR-ACT. Både ATTRwt-CM og hATTR-CM er inkluderet. Et tilsvarende plot findes i publikationen af Maurer et al. 2018 [4].



Figur 2. Kaplan-Meier plots (fra ansøgers ansøgning) af overlevelse for tafamidis i både ATTR-ACT og ATTR-ACT LTE ("Continuous tafamidis") og for placebo i ATTR-ACT efterfulgt af tafamidis i ATTR-ACT LTE ("Placebo to tafamidis"). Panel A: NYHA-klasse I-II; Panel B: NYHA-klasse III

Medicinerådets vurdering af mortalitet og overlevelse

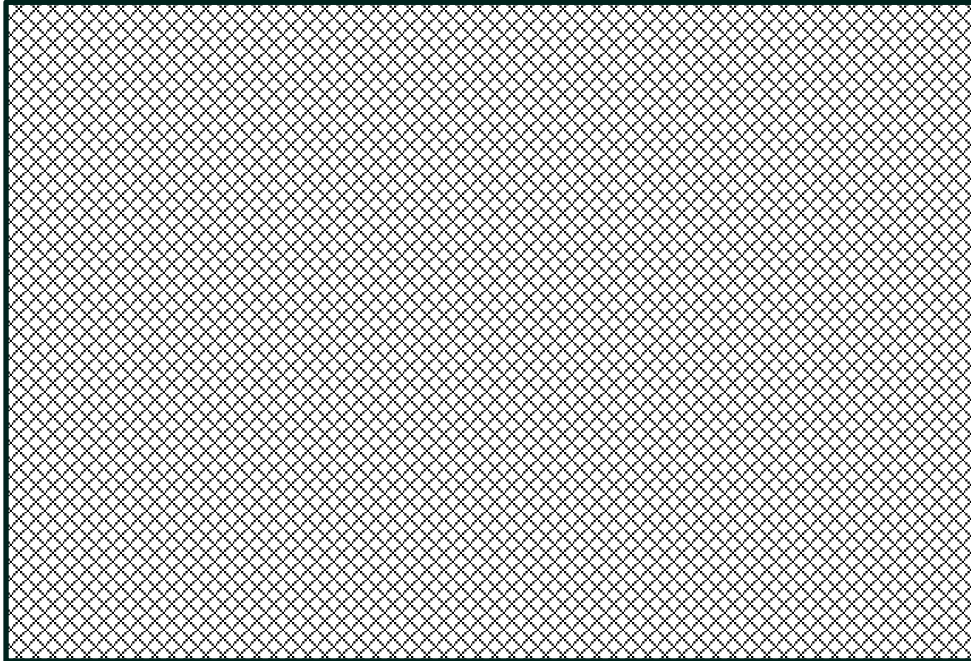
Tafamidis giver sammenlignet med placebo en overlevelsesgevinst fra cirka 18-20 måneder efter behandlingsopstart og frem. Selvom det er en mangel, at der ikke er kliniske data for placebo versus tafamidis efter måned 30, er det en styrke, at de tilgængelige data tyder på forsat overlevelsesgevinst efter måned 30. Mortalitetsrisikoen vurderes at være væsentligt lavere i en dansk population af ATTRwt – svarende til en 30-måneders mortalitetsrisiko på 20-26 % i det nyere ATTRibute-CM studie.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med anvendelse af tafamidis er det nødvendigt at ekstrapolere OS-data fra ATTR-ACT-studiet, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont for den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har testet for proportional hazards og finder, at antagelsen kan afvises. Til at ekstrapolere OS-data fra ATTR-ACT-studiet har ansøger



testet syv standard parametriske modeller, se Bilag 3. På baggrund af visuel inspektion, klinisk plausibilitet og statistisk fit vurderer ansøger, at den mest passende model er gamma for tafamidis og Gompertz fordelingen for placebo. De ekstrapolerede kurver anvendt i ansøgers analyse er vist i Figur 3.

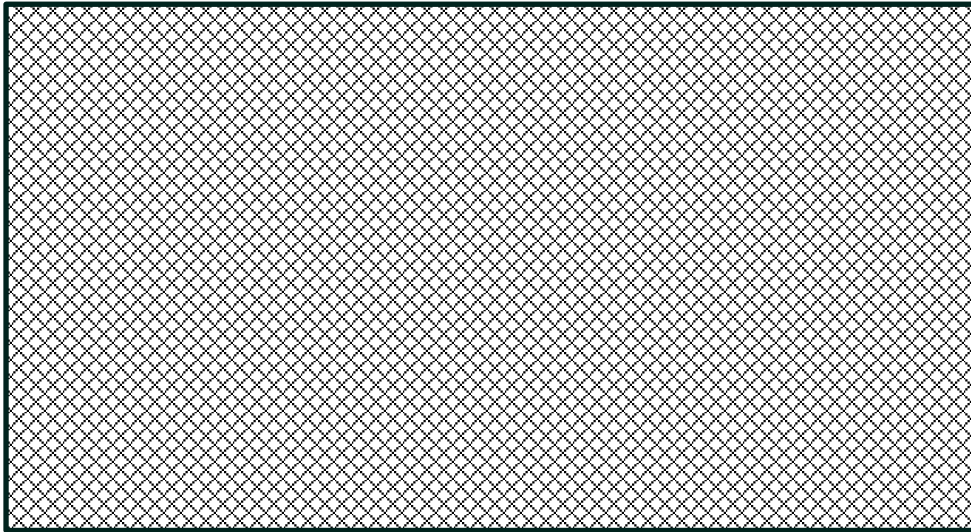


Figur 3. Ekstrapolering af OS anvendt i ansøgers analyse

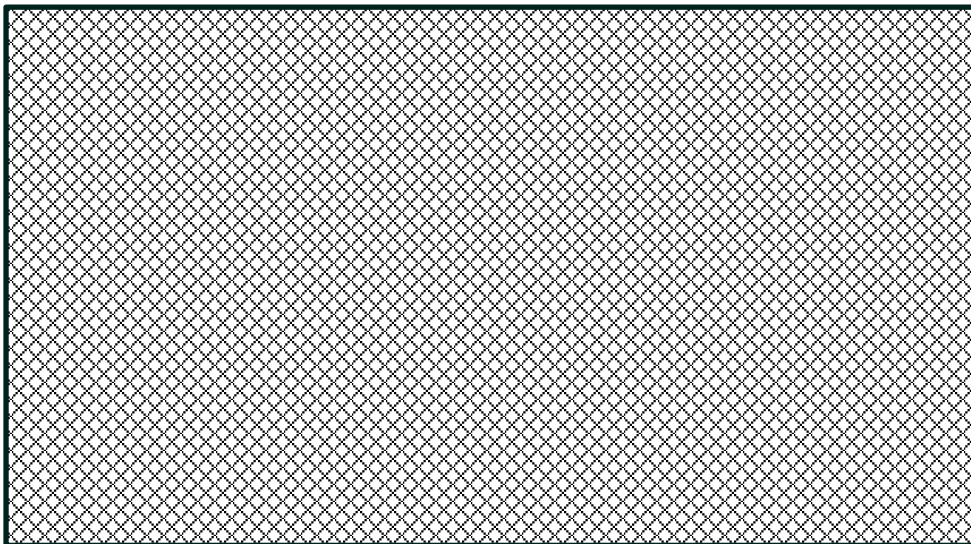
Ansøger har også ekstrapoleret OS-data fra ATTR-ACT, kun for patienterne i NYHA I/II. Her finder de, at Weibull-fordelingen er mest passende for tafamidis, mens det fortsat er Gompertz, der findes mest passende for placebo.

I modellen justeres OS-data fra studiet med den generelle befolknings mortalitet. Denne justering sker ved, at den hazard rate, fra enten ATTR-ACT eller den generelle befolkning, der er højest i en given cyklus anvendes til at estimere mortaliteten denne modelcyklus. Ansøger argumenterer for, at denne tilgang er vigtig, for at ekstrapoleringerne er klinisk plausible, da risikoen for død ikke må være lavere end for den generelle danske befolkning på noget tidspunkt i modellen.

I Figur 4 og Figur 5 er patienternes fordeling mellem modelstadiene vist for patienter i behandling med hhv. tafamidis og ingen aktiv behandling.



Figur 4. Fordeling af patienter i behandling med tafamidis, mellem modellens stadier i ansøgers analyse



Figur 5. Fordeling af patienter i behandling med ingen aktiv behandling, mellem modellens stadier i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede OS-data

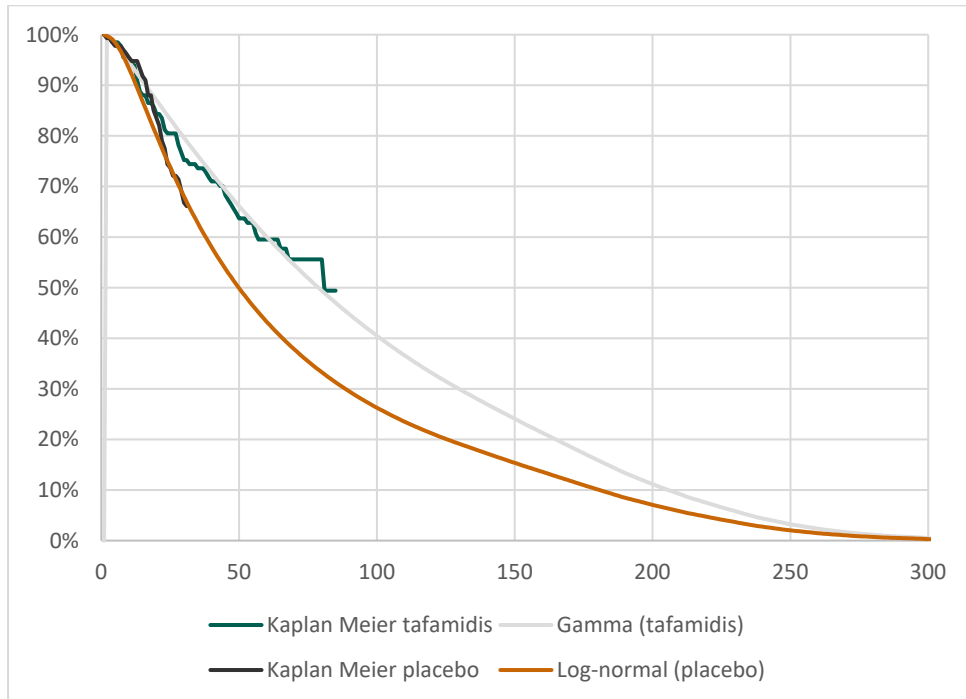
Medicinrådet vurderer på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at overlevelsen i ATTR-ACT-studiet kan være underestimeret, da de patienter der indgår i studiet, ikke er repræsentative for de danske patienter. Især for placebo-armen vurderes den estimerede overlevelse at være for kort, sammenlignet med hvad der forventes i dansk klinisk praksis.

I studiet ATTRibute, vurderes placebogruppen i større grad at afspejle den danske patientgruppe (som beskrevet i populationsafsnittet). Her estimeres 75 % af patienterne at være i live efter 30 måneder.



På baggrund af dette vælger Medicinrådet at ændre den valgte ekstrapolering, så overlevelsen i placebogruppen bliver justeret, så den kommer tættere på (men stadig er dårligere end) overlevelsen for placebogruppen i ATTRibute-studiet. Til dette formål vurderes Log-normal-fordelingen at være bedste valg.

I Figur 6 er den ekstrapoleringer der anvendes i Medicinrådets hovedanalyse vist.



Figur 6. Anvendte ekstrapoleringer i Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet at udføre en følsomhedsanalyse, der udelukkende baserer sig på patienter i NYHA I/II ved studiestart for at afspejle omkostningseffektiviteten af behandlingen ved et evt. ønske om at afgrænse behandlingen til en delpopulation.

2.4.4 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, arytmie, hjerteinfarkt, slagtilfælde og andre hjerte-kar-relaterede begivenheder. Det blev ved hvert besøg undersøgt, om patienten var blevet indlagt på hospitalet siden sidste besøg, inklusiv årsagen til indlæggelse. I tilfælde af behandlingsophør blev patientens primære læge og/eller kardiolog kontakttet for disse oplysninger. Frekvensen af hospitalsindlæggelser blev analyseret med en Poisson model med stratifikationsfaktorerne (inkl. deres interaktion med behandlingsarm) som kovariater.

I løbet ATTR-ACT var der 0,48 indlæggelser per patient per år i tafamidis-armen 0,70 i placeboarmen, og rate-ratioen for ITT-populationen var 0,68 (95 % CI: 0,56; 0,81). Rate-ratioen i NYHA-klasse I-II var 0,48 (95 % CI: 0,38; 0,60), mens den i NYHA-klasse III var 1,41 (95 % CI: 1,05; 1,90). Der foreligger ikke publicerede estimater for ATTR-ACT LTE.



Medicinrådets vurdering af hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom

Effekten på hospitalsindlæggelser er ikke estimeret specifikt for wATTR-CM, men der forventes ikke at være nævneværdige forskelle mellem hATTR-CM og wATTR-CM. Det er muligt, at den øgede forekomst af indlæggelser hos NYHA-klasse III ved tafamidis-behandling skyldes, at tafamidis mindsker mortaliteten og derved giver forskelle i opfølgingsperioderne mellem de to arm (se Young et al. 2020 for en generel beskrivelse af dette [5]).

2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

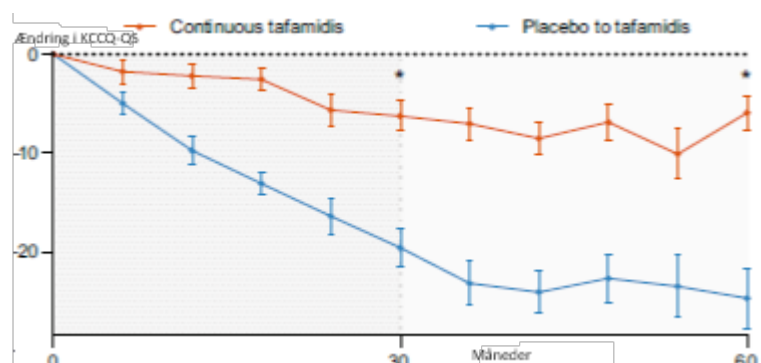
Den gennemsnitlige ændring i helbredsrelateret livskvalitet blev målt ved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS) score. I ATTR-ACT blev helbredsrelateret livskvalitet målt ved baseline, måned 6, 12, 18, 24 og 30 (eller ved tidlig utræden af studiet). Helbredsrelateret livskvalitets blev også målt ved EQ-5D-3L på de samme tidspunkter.

Hos hATTR-CM og wATTR-CM som samlet population (Figur 7)

Ved måned 30 havde tafamidis-armen en reduktion (sammenlignet med baseline) i KCCQ-QS-scoren på 7,16 point og placebo-armen en reduktion på 20,81 point, og den estimerede difference mellem de to grupper ved måned 30 var 13,65 point (95 % CI: 9,48; 17,83) baseret på 176 patienter i *continuous tafamidis* og 177 patienter i *placebo to tafamidis*. Der er også forskelle mellem tafamidis og placebo ved måned 6, 12 18 og 24. Ved måned 60 (LTE data) havde *continuous tafamidis* en reduktion på 9,21 og *placebo to tafamidis* en reduktion på 25,30, og den estimerede difference mellem de to grupper var 16,06 (95 % CI: 9,14; 22,97) baseret på 45 patienter i *continuous tafamidis* og 22 patienter i *placebo tafamidis* [6].

Hos wATTR-CM [6]

Ved måned 30 var differenceen i KCCQ-QS-scoren mellem armene på 13,50 (95 % CI: 9,24; 17,77) baseret på 134 patienter i *continuous tafamidis* og 134 patienter i *tafamidis to placebo*. Ved måned 60 var differenceen på 15,80 (8,79; 22,82) baseret på 37 patienter i *continuous tafamidis* og 20 patienter i *placebo to tafamidis* [6].



Figur 7. Ændring i KCCQ-QS score fra baseline hos hATTR-CM og wATTR-CM som samlet population



Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at tafamidis giver en betydelig gevinst i helbredsrelateret livskvalitet. Det betydelige frafald medfører dog en høj risiko for bias i estimaterne ved måned 60. Den sundhedsøkonomiske model er dog ikke baseret på estimater fra LTE, men i stedet udelukkende på estimater fra ATTR-ACT.

2.4.6 Seks minutters gangstest

Fra baseline til måned 30 i ATTR-ACT var der i tafamidis-armene en 55 meters reduktion i distancen, som patienter kunne tilbagelægge på seks minutter, og placebo-armen var reduktion på 130 meter. Den estimerede difference mellem tafamidis og placebo var 75,68 meter (95 % CI: 57,56; 93,80). Der er også forskelle mellem tafamidis og placebo ved måned 6, 12, 18 og 24. Der foreligger ikke data fra LTE.

Medicinrådets vurdering af seks minutters gangstest

Medicinrådet vurderer, at tafamidis giver en betydelig forbedring af præstationen i en seks minutters gangstest. Det er uklart, hvor mange der gennemførte denne test.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

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

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 %)].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen for tafamidis er mild og håndterbar, hvilket er i overensstemmelse med vurderingen fra EMAs EPAR.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De mest væsentlige usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed relaterer sig til følgende:

- Overlevelsen vurderes at være væsentligt bedre i en dansk population af ATTRwt end i ATTR-ACT-studiet.
- Den manglende placebo-arm i LTE gør, at effektstørrelsen for tafamidis vs. placebo efter måned 30 er behæftet med usikkerhed og beror på ekstrapolering. Dog tyder både ekstrapoleringen af placebo-overlevelsen og sammenligningen mellem *continuos tafamidis* og *placebo to tafamidis* på, at der er en forsat positiv effekt af tafamidis efter måned 30.



- Gevinsten i KCCQ-QS-scoren ved måned 60 ved tafamidis-behandling er muligvis ikke retvisende pga. den store andel, der ikke får målt livskvalitet.
- Baseline NYHA-klasse: Forskelle i estimaterne for hospitalsindlæggelse relateret til kardiovaskulær sygdom mellem NYHA-klasserne og muligvis også overlevelseskurvernes afhængighed af NYHA-klasse kunne tyde på større gavn af tafamidis i NYHA klasse I-II end i NYHA-klasse III. Dog mangler der data for, om effekten af tafamidis på den helbredsrelaterede livskvalitet afhænger af NYHA-klasse.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med tafamidis sammenlignet med ingen aktiv behandling. Analysen er baseret på data fra ATTR-ACT- og ATTR-ACT LTE-studiet.

Modellens resultat er drevet af den estimerede forskel i OS mellem tafamidis og ingen aktiv behandling. Derfor har valget af parametriske funktion til ekstrapolering af forløbsdata stor betydning for ICER'en.

3.1 Analyseperspektiv

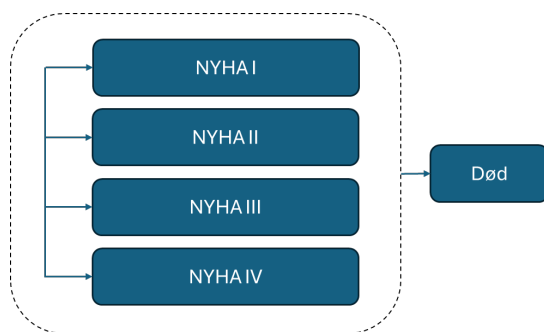
Ansøgers indsendte analyse har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont, der er livslang, hvilket i analysen er svarende til 30 år. Sundhedseffekter og omkostninger er diskonteret med 3,5 %. I Ved modelstart antages patienterne i gennemsnit at være 74 år.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet vælger at anvende ansøgers tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem tafamidis og ingen aktiv behandling er opfanget. Det indebærer, at forlængelse af tidshorizonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinerådet anvender samme analyseperspektiv og diskontering som ansøger.

3.2 Model

Ansøger har benyttet en Markov-model til at estimere de inkrementelle QALY'er og omkostninger forbundet med behandling med tafamidis sammenlignet med ingen aktiv behandling. Modellen har en række gensidigt ekskluderende stadier baseret på patientens NYHA-klasser. Modellen består af fire stadier opdelt efter NYHA-klasser: NYHA-klasse I, II, III og IV samt stadiet død. Se Figur 8 for de forskellige helbredsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem de forskellige stadier. En cyklus i modellen er en måned, og der er anvendt *half-cycle correction*.



Figur 8. Beskrivelse af modelstrukturen i analysen

Alle patienter starter i et af helbredsstadierne NYHA-klasse I-III uden transplantation baseret på den initierende inddeling fra ATTR-ACT-studiet, se Tabel 5. Idet tafamidis ikke anbefales at blive initieret hos patienter i NYHA-klasse IV, omfattede ATTR-ACT-studiet kun patienter, som ved studiets start var i NYHA-klasse I-III. Modellen tillader også, at analysen kun baseres på patienter, der var i NYHA-I/II ved studiestart. Patienterne var i gennemsnit ■ år ved studiestart.

Tabel 5. Fordeling af patienter på baggrund af NYHA-klasse ved modellens start (ATTR-ATC-studiet)

NYHA-klasse	Fordeling
NYHA-klasse I	■
NYHA-klasse II	■
NYHA-klasse III	■
NYHA-klasse IV	0,0 %

Som beskrevet i afsnit 2.4.3, estimeres mortaliteten i modellen på baggrund af ekstrapoleret OS-data fra ATTR-ACT-studiet. I modellen er dødelighed ikke stadiespecifik, da ansøger argumenterer, at det vil være for usikkert at estimere på baggrund af det begrænsede antal patienter i NYHA I og NYHA IV. Derfor bygger modellens basecase på behandlingsspecifikke OS-data for alle NYHA-klasserne. Ansøger vælger dog at estimere forskellen i mortalitet mellem NYHA-klasserne på baggrund af data fra ATTR-ACT-studiet for placebo-armen og data fra LTE-studiet for tafamidis-armen. I Tabel 6 er den estimerede forskel mellem dødelighed ved NYHA-klasserne vist.



Tabel 6. Fordeling af mortalitet mellem NYHA-klasse for patienter med ATTRwt fra ATTR-ACT-studiet og ATTR-ACT LTE-studiet

NYHA-klasse ved død	Tafamidis	Placebo
NYHA I	■	■
NYHA II	■	■
NYHA III	■	■
NYHA IV	■	■

De første 30 måneder i modellen anvender ansøger observeret data fra ATTR-ACT-studiet som input i modellen til at afspejle patienternes bevægelse mellem modellens stadier.

Til at estimere patienterne bevægelse mellem de fire NYHA-stadier efter måned 30, anvender ansøger data fra ATTR-ACT-studiet for måned 24-30 for placebo og ATTR-ACT + LTE for måned 30-72 for tafamidis. Derudover antager ansøger, at patienter i NYHA-klasse IV vil forblive i dette stadie frem til død. Transitionssandsynlighederne anvendt i ansøgers analyse er vist i Bilag 2.

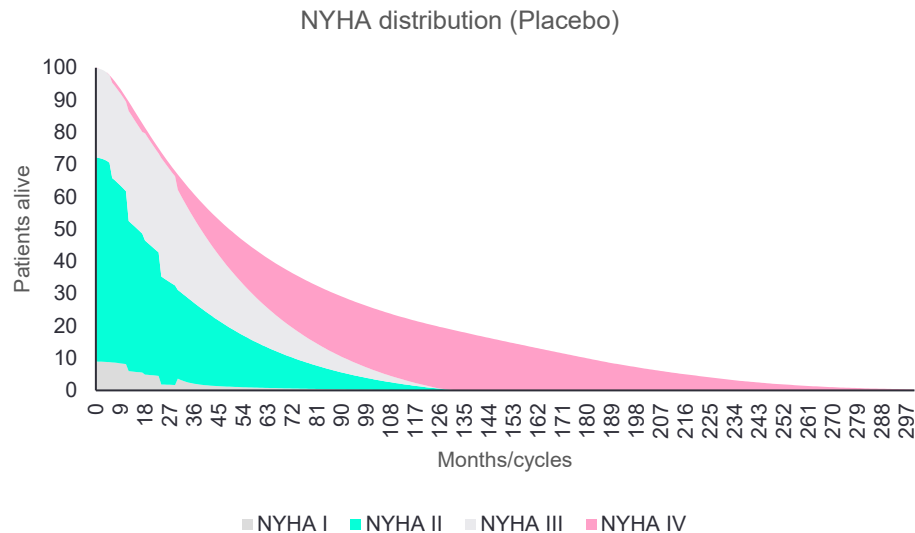
I ansøgers model modelleres behandlingsophør ved, at lægemiddelomkostningerne ophører efter behandlingsophør, mens effekttabet ved behandlingsophør indgår via anvendelse af ITT-estimerer til ekstrapolering af patienternes overlevelse. Dette gælder både for studieperioden og for ekstrapoleringsperioden. Ansøger har ekstrapoleret *Time To Discontinuation* (TTD)-data fra ATTR-ACT-studiet for at estimere behandlingsophør og vælger at anvende Eksponentialfordelingen til at estimere behandlingsophør i modellen. I ATTR-ACT følges alle patienter for mortalitetsstatus indtil studiets afslutning, hvilket ikke er tilfældet i LTE.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at antagelsen om, at effekttabet ved behandlingsophør indgår via anvendelsen af ITT-populationen, kun er valid for ATTR-ACT-perioden og kun for mortalitet. For mortalitet i LTE- og ekstrapoleringsperiode og generelt for NYHA-klassifikation vurderes effekttabet ikke at være afspejlet i ansøgers model. Medicinrådets har efterspurgt, at ansøger modellerer behandlingsophør ved, at patienter, der ophører med tafamidis efter afslutning på ATTR-ACT LTE, vil have samme sygdomsudvikling og mortalitet som patienter i placeboarmen. Ansøger har villet tilrette modellen til dette og foreslår i stedet, at der efter afslutning på ATTR-ACT LTE inkluderes lægemiddelomkostninger til tafamidis for alle patienter i live i den sundhedsøkonomiske analyse. Derved justeres der for underestimerede omkostninger sammenlignet med den estimerede effekt. Medicinrådet vælger at anvende denne tilgang som bedst tilgængelige alternativ, men bemærker at det vil medføre, at både omkostninger og effekt er overestimeret. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne ekskluderes ved behandlingsophør.



Som beskrevet i afsnit 2.4.3 vælger Medicinrådet at anvende en anden fordeling til fremskrivning af OS-data i placeboarmen. I Figur 9 er patienternes fordeling mellem de forskellige NYHA-stadier for placeboarmen vist.



Figur 9. Fordeling af placebo-armen mellem NYHA-stadierne i den sundhedsøkonomiske model, i Medicinrådets hovedanalyse

Anvendelse af Log-normal-fordelingen medfører, at placebogruppens overlevelse øges betydeligt. Ved anvendelse af de transitionssandsynligheder ansøger bygger modellen på, vil andelen af patienter, der ender i NYHA IV-stadiet være urealistisk højt. På baggrund af dette udføres en følsomhedsanalyse, hvor transitionssandsynlighederne ændres, så fordelingen mellem NYHA-stadierne ligner det i ansøgers analyse, hvor en lavere andel af den samlede population er i NYHA-IV.

Derudover vælger Medicinrådet at anvende ansøgers antagelser og tilgang vedr. modellen.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I ATTR-ACT-studiet blev den helbredsrelaterede livskvalitet til brug i den sundhedsøkonomiske analyse indsamlet ved hjælp af det generiske måleinstrument EQ-5D-3L, som ansøger efterfølgende har konverteret til EQ-5D-5L ved hjælp af en valideret metode fra van Hout et al. [7]. Ansøger benytter danske præferencevægte baseret på den generelle befolkning til at estimere de nytteværdier, som indgår i analysen [8].

EQ-5D-3L-data blev indsamlet ved baseline og derefter ved måned 6, 12, 18, 24 og 30 eller ved studieophør.



I modellen afhænger nytteværdien af, hvilket stadie patienterne befinder sig i, og hvilken behandling de modtager. Dermed anvender ansøger behandlingsspecifikke nytteværdier, hvilket betyder, at patienter i samme stadie i modellen ikke har samme nytteværdi, hvis de ikke modtager samme behandling. Nytteværdierne anvendt i ansøgers model er vist i Tabel 7.

Tabel 7. Nytteværdier fra ATTR-ACT-studiet

	Resultat [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte	Kommentar
NYHA I – tafamidis 80 mg	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data
NYHA II – tafamidis 80 mg	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data
NYHA III – tafamidis 80 mg	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data
NYHA IV – tafamidis 80 mg	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data
NYHA I – placebo	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data
NYHA II – placebo	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data
NYHA III – placebo	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data
NYHA IV - placebo	■	EQ-5D-5L	DK	Baseret på ATTR-ACT EQ-5D-3L data

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet fortrækker som udgangspunkt stadie- og ikke behandlingsspecifikke nytteværdier, og da ansøger ikke har argumenteret for, hvorfor det klinisk er realistisk at patienter i behandling med tafamidis vil have en højere nytteværdi end placebogruppen i samme NYHA-stadie. Vælger Medicinrådet at anvende stadiespecifikke nytteværdier. Nytteværdierne anvendt i Medicinrådets hovedanalyse er vist i Tabel 8. Medicinrådet udfører følsomhedsanalyser, der undersøger hvilken indvirkning det har, hvis analyserne udføres med stadie- og behandlingsspecifikke nytteværdier i stedet.



Table 8. Stagespecific utility values from ATTR-ACT, used in the Medical Board's main analysis

NYHA-stage	Utility value
NYHA I	■
NYHA II	■
NYHA III	■
NYHA IV	■

3.4 Costs

In the health economic analysis, the applicant included costs for drugs, monitoring, treatment of side effects and patient- and transport costs. In addition, the applicant included costs for terminal care, but the Medical Board excluded these costs in the Medical Board's main analysis. It is regrettable that the applicant did not argue sufficiently for the assumptions, which are behind the estimation of these costs, and the effect of the treatment on quality of life. The applicant did not include costs for administration of drugs in their analysis, but they argue that all drugs are oral formulations, and therefore can be administered by the patient themselves.

It is primarily the drug costs for tafamidis, which have significance for the cost side of the analysis result.

3.4.1 Drug costs

The applicant has, cf. the Medical Board's methodology guidance for evaluation of new drugs [9], estimated drug costs on the basis of the pharmacy's purchase price (AIP).

Patients in the tafamidis arm receive tafamidis 61 mg orally in a soft capsule once daily, until they stop treatment or die. It will be a relative dose intensity of 97.7%, which is based on the ATTR-ACT and LTE study. The applicant assumes, but does not have any drug costs for the placebo group.

The applicant has chosen not to include other costs for drugs, but they explain that all patients will receive treatment with diuretics, so the cost of the treatment is expected to be the same for all patients, regardless of whether they are in the tafamidis- or placebo arm. At the same time, diuretics are very cheap and will therefore not affect the analysis result significantly.

Medical Board's evaluation of drug costs

The Medical Board uses the applicant's assumptions and assumptions regarding the calculation of drug costs.



Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP). I Tabel 9 er alle lægemidler, som er anvendt i Medicinrådets analyse, vist.

Tabel 9. Lægemidler anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens
Tafamidis	61 mg	97,7 %	1 gang dagligt

3.4.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager forskellige monitoreringsomkostninger mellem sygdomsstadierne. Ved hjælp fra et advisory board afholdt af ansøger, har ansøger estimeret antallet af ambulante besøg pr. NYHA-klasse og patientpopulation, se Tabel 10. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 1.975 DKK pr. ambulante besøg svarende til 2023 DRG-taksten 05PR04 (kardiologisk undersøgelse, udvidet).

Tabel 9. Ansøgers antagelser vedrørende monitorering pr. NYHA-klasse

NYHA-klasse	Ambulant besøg pr. år
NYHA-klasse I	■
NYHA-klasse II	■
NYHA-klasse III	■
NYHA-klasse IV	■

Ud over monitorering antager ansøger også, at patienterne har follow-up-konsultationer ved egen læge, hvor lægen undersøger patienternes sygdomsprogression. Derudover inkluderer en konsultation også en International Normalised Ratio-test, blodtryksmåling og blodprøvetagning. Ansøger antager, at patienter har to konsultationer om året i NYHA-klasse I og II, fire konsultationer om året i NYHA-klasse III og syv konsultationer om året i NYHA-klasse IV. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 282,27 kr. pr. konsultation svarende til honorar for grundydelse 1010 (konsultation) og laboratorieundersøgelse 7126 (PP-INR (koagulationsfaktorer) fra Honorartabel 2023 for Almen praksis.

I hver modelcyklus inkluderes der enten omkostninger relateret til enten kardiovaskulære hændelser eller til alle årsager for ikke at lave dobbelttælling. Ansøger har valgt kun at inkludere indlæggelser relateret til kardiovaskulære hændelser.

Ansøger argumenterer for, at der ikke findes dansk data for antallet af indlæggelser og har derfor ved hjælp fra et advisory board estimeret det gennemsnitlige antal indlæggelser for patienter, der ikke modtager aktiv behandling.



Ansøger estimerer, at patienterne i gennemsnit har 1,73 kardiovaskulære indlæggelser om året og 0,68 ikke-kardiovaskulære indlæggelser om året. Ved at tage summen af de to typer indlæggelser, kommer ansøger frem til, at patienterne har 2,41 årlige indlæggelser relateret til alle hændelser. For at finde antallet af indlæggelser pr. NYHA-klasse justerer ansøger estimererne fra advisory board med den relative risiko for indlæggelse på tværs af NYHA-klasser og behandlingsarme med data fra ATTR-ACT-studiet. Estimerne anvendt i ansøgers analyse, er vist i Tabel 11.

Tabel 10. 6-måneders indlæggelsesrater anvendt i ansøgers analyse (Advisory board)

	Kardiovaskulær		Alle årsager	
	Tafamidis	Placebo	Tafamidis	Placebo
NYHA I	■	■	■	■
NYHA II	■	■	■	■
NYHA III	■	■	■	■
NYHA IV	■	■	■	■

Tabel 11. Varighed af indlæggelser i ansøgers analyse (ATTR-ACT)

	Kardiovaskulær		Alle årsager	
	Tafamidis	Placebo	Tafamidis	Placebo
NYHA I	■	■	■	■
NYHA II	■	■	■	■
NYHA III	■	■	■	■
NYHA IV	■	■	■	■

Enhedsomkostningerne for kardiovaskulære indlæggelser har ansøger estimeret ved hjælp fra adspurgte klinikere som en vægtet enhedsomkostning bestående af et mix af forskellige kardiovaskulære indlæggelser. Klinikere har estimeret fordelingen samt enhedsomkostningerne opgjort i 2023 DRG-takster for de forskellige indlæggelser, hvorefter ansøger har udregnet de vægtede gennemsnitlige enhedsomkostninger ved en kardiovaskulær indlæggelse.

Idet der ikke findes opgørelser for enhedsomkostningerne for indlæggelser grundet alle årsager, har ansøger antaget med hjælp fra adspurgte klinikere, at enhedsomkostningen er lig DRG-taksten for lungebetændelse svarende til 2023 DRG-taksten 04MA13



(lungebetændelse og pleurit, pat. mindst 60 år). Enhedsomkostningen for lungebetændelse er valgt, da lungebetændelse er en af de hyppigste ikke-kardiovaskulære årsager til indlæggelse for disse patienter.

Se de estimerede enhedsomkostninger for både kardiovaskulære indlæggelser og indlæggelser grundet alle årsager i Tabel 12.

Tabel 12. Ansøger antagelser vedr. enhedsomkostning for kardiovaskulære og ikke-kardiovaskulære indlæggelser

Patientpopulation	Vægtet enhedsomkostning [DKK]
Kardiovaskulære indlæggelser	39.611
Indlæggelser grundet alle hændelser	41.804

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at der er store usikkerheder forbundet med ansøgers antagelser for antallet af kardiovaskulære og alle årsager til indlæggelser, som bygger på estimerer fra *advisory board*. Medicinerådet vælger derfor, at data for indlæggelser fra ATTR-ACT-studiet skal anvendes i Medicinerådets hovedanalyse se Tabel 13. Denne ændring har dog mindre betydning for analysens resultat. Derudover vælger Medicinerådet at inkludere omkostninger til indlæggelser af alle typer, i stedet for kun de indlæggelser, der er relateret til kardiovaskulære hændelser, da alle forskelle mellem de to behandlingsarme er relevante at inddrage i analysen.

Tabel 13. 6-måneders indlæggelsesrater anvendt i Medicinerådets analyser (ATTR-ACT-studiet)

	Kardiovaskulær		Alle årsager	
	Tafamidis	Placebo	Tafamidis	Placebo
NYHA I	■	■	■	■
NYHA II	■	■	■	■
NYHA III	■	■	■	■
NYHA IV	■	■	■	■

Medicinerådet vurderer, at der vil være ekstra omkostninger forbundet med øget diagnosticering og opsporing af disse patientgrupper, hvis tafamidis anbefales. Omkostninger til diagnosticering vurderes dog at have minimal betydning for analysens resultat, hvorfor de ikke inkluderes i analyserne.



3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for tafamidis og placebo. Ansøger anvender frekvenser for bivirkning af grad 3 eller mere, som forekommer i mere end 5 % af patienterne. Bivirkningsfrekvenserne er taget fra ATTR-ACT-studiet. Enhedsomkostningerne brugt i forbindelse med behandling af de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2023 DRG-takster. Ansøger antager, at hver bivirkning kræver to ambulante besøg, og tilskriver omkostningen forbundet hermed i modellens første cyklus, da de argumenterer, at bivirkninger oftest forekommer ved behandlingsopstart.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers analyse vedrørende uønskede hændelser, ikke er realistisk, da alle hændelser optræder hyppigst i placebogruppen. Hændelserne vurderes dermed at være tilfældige hændelser eller hændelser relateret til progression af underliggende sygdom. Omkostninger relateret til progression af underliggende sygdom er allerede medtaget i modellen under omkostninger til de respektive sygdomsstadier og bør derfor ikke inkluderes igen.

Medicinrådet vælger derfor at ekskludere omkostninger til bivirkninger i Medicinrådets analyser. Ændringen vurderes at have minimal indflydelse på analysens resultat.

3.4.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til tidsforbrug ved transport til praktiserende læge, tidsforbrug ved praktiserende læge, transport til hospital samt tidsforbrug på hospitalet.

Til at estimere omkostninger for patienttid anvender ansøger en enhedsomkostning på 203 DKK/time.

Derudover inkluderer ansøger også omkostninger til transport, hvor de anvender en enhedsomkostning på 140 DKK for ét hospitalsbesøg, mens de anvender en takst på 37,3 DKK til transport til praktiserende læge per besøg.

Ansøger estimerer, at patienten vil bruge 15 minutter på transport til og fra praktiserende læge, og at selve besøget ved lægen vil tage 20 minutter. Transporttiden til og fra hospitalet antages at være 30 minutter hver vej, mens et ambulante besøg antages at være 30 minutter. En indlæggelse antages at være 24 timer, se Tabel 14.



Tabel 14. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Tidsforbrug	
Hospital	
Transport	0,5 timer
Ambulant besøg	0,5 timer
Indlæggelse	24 timer
Praktiserende læge	
Transport	0,25 timer
Besøg	0,33 timer

Ansøger har også anvendt estimater fra *advisory board* til at estimere patienttid pr. kardiovaskulære og ikke-kardiovaskulære indlæggelser. *Advisory board* estimerer, at kardiovaskulære indlæggelser i gennemsnit varer 6,76 dage, mens ikke-kardiovaskulære indlæggelser varer 9 dage. Ansøger justerer estimaterne fra *advisory board* med den relative risiko for patienttid på tværs af NYHA-klasser og behandlingsarme fra ATTR-ACT-studiet for at finde patienttid pr. NYHA-klasse.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet vurderer også her, at der er store usikkerheder forbundet med ansøgers antagelser vedr. patienttid pr. kardiovaskulære indlæggelser og ikke-kardiovaskulære indlæggelser, som bygger på estimater fra *advisory board*. Medicinerådet vælger derfor at anvende data fra ATTR-ACT-studiet i egen hovedanalyse.

Ansøger antager, at et besøg hos egen læge varer 20 min. Medicinerådet vurderer, at et besøg vil vare 10 min., men ændrer ikke i egen analyse, da denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysernes resultat.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 15.



Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for OS i placebo-armen	Gompertz	Log-normal	Afsnit 2.4.3
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3
Monitoreringsomkostninger	Baseret på <i>advisory board</i>	Baseret på ATTR-ACT	Afsnit 3.4.2
Omkostninger til bivirkninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.3
Patient- og transporttid	Baseret på <i>advisory board</i>	Baseret på ATTR-ACT	Afsnit 3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Medicinrådet estimerer den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af tafamidis til ca. [Redacted] QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [Redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [Redacted] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 3,8 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,3 mio. DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Tafamidis	Ingen aktiv behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Monitoreringsomkostninger	258.966	236.243	22.723
Patientomkostninger	218.789	234.323	-15.534
Totale omkostninger	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Totale leveår	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



	Tafamidis	Ingen aktiv behandling	Forskel
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 2,8 mio.	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 2,3 mio.	
		Beregnet med SAIP: ■	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges, fx nytteværdier, lægemiddelomkostninger og enhedsomkostninger.

I Tabel 17 er Medicinrådets følsomhedsanalyser vist.



Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■	■	■
Nytteværdier	Anvendelse af stadie- og behandlingsspecifikke nytteværdier	Usikkerhed om livskvaliteten mellem behandlingsarmene vil variere mellem samme stadier	■	■	■
Patientpopulation	Kun patienter i NYHA-I+II er kandidater til tafamidis	Usikkerhed om større effekt i en afgrænset population	■	■	■
Transitionssandsynligheder	Transitionssandsynlighederne ændres for placebo-armen, så færre patienter ender i NYHA IV	For stor andel af patienter i placebo-armen der ender i NYHA IV, hvorved livskvaliteten for gruppen underestimeres	■	■	■
Behandlingsophør	Lægemediomkostninger ekskluderes ved behandlingsophør	For at vise et mere realistisk billede af lægemiddelomkostningernes størrelse	■	■	■

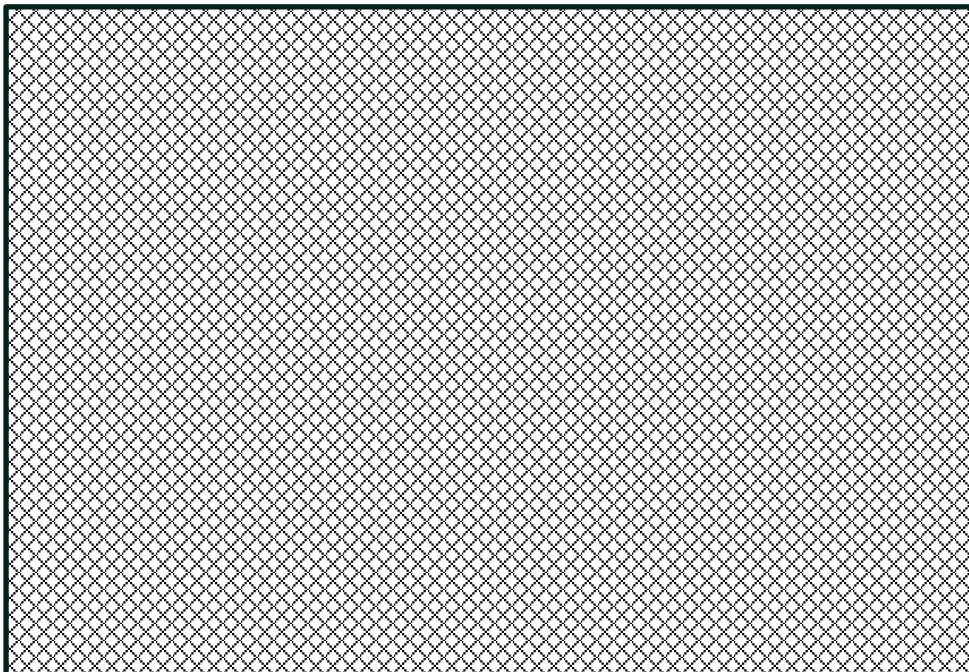


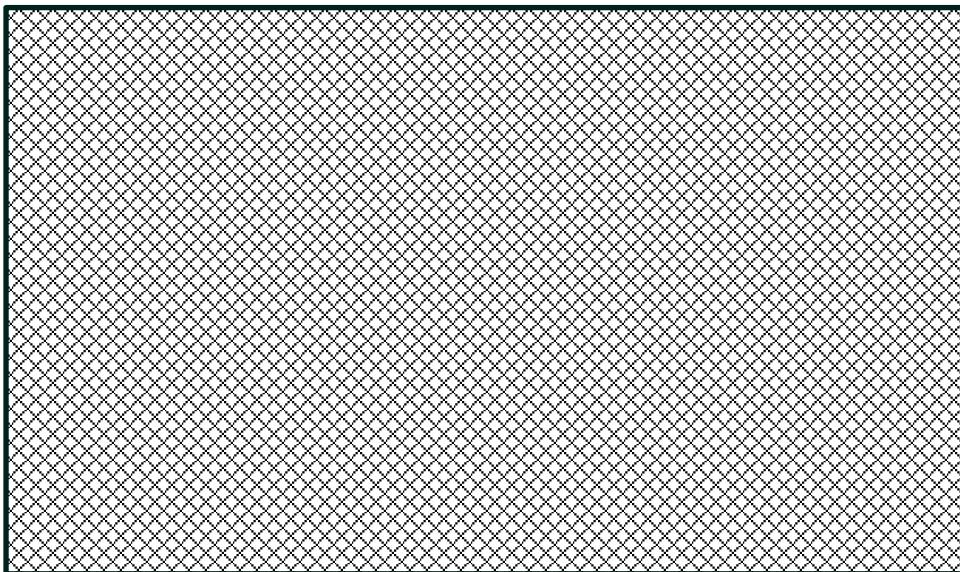
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I denne følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres 1.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som overlevelse, transitionssandsynligheder, relativ dosisintensitet, behandlingsvarighed, nytteværdier og indlæggelsesrater. Spredningen af simuleringerne fra PSA'en kan ses i Figur 10, mens Figur 11 viser sandsynligheden for, at tafamidis vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i PSA'en.

I PSA'en testes den usikkerhed der er forbundet med forskellige parametre i modellen, men de strukturelle usikkerheder såsom justering for den generelle befolknings dødelighed, underestimeret overlevelse i placeboarmen og ekstrapolering af OS baseret på forskellige tidsperioder.





4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der første år efter en anbefaling vil være ■■■ patienter der er kandidater til behandling med tafamidis, mens der de efterfølgende år vil være ■■ nye patienter om året.

Ansøger forventer at alle patienter der er kandidater til behandlingen vil modtage den, hvis den anbefales som standardbehandling, da der på nuværende tidspunkt ikke er noget alternativ til behandlingen.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at der vil være 550 patienter der vil være kandidater til behandling med tafamidis til den pågældende indikation i de første to år. Der vil de efterfølgende år minimum være 100 nye patienter om året.

Der er dog usikkerhed omkring det præcise antal patienter og tidligere har opstartskriterier været på tale, ved vurderingen af tafamidis. Ved opsatte kriterier vil minimum 50 % af patienterne blive tilbudt behandling.

Vurderingen af fremtidige patienter er forbundet med stor usikkerhed og kan være underestimeret. Det reelle antal patienter, som vil sættes i behandling hen over de nærmeste år, vil afhænge af kapacitet på de højt specialiserede kardiologiske centre



samt hvor stor opmærksomhed, der bliver på at opspore og diagnosticere sygdommen i alle regioner.

Tabel 18. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tafamidis	■	■	■	■	■
Placebo	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Tafamidis	■	■	■	■	■
Placebo	■	■	■	■	■

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af tafamidis vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 20.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 240-320 mio. DKK i år 5.

Tabel 19. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

Data fra det randomiserede, placekontrollerede ATTR-ACT-studie på 30 måneder viser øget overlevelse og helbredsrelateret livskvalitet ved tafamidis-behandling af patienter med ATTRw-CM. Data indtil måned 72 fra et opfølgingsstudie med tafamidis-behandling til patienter fra ATTR-ACT indikerer forsat gevinst for overlevelse og helbredsrelateret livskvalitet efter måned 30, men dette studie havde ingen placebo-arm. Data fra ATTR-ACT viste færre hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom ved tafamidis-behandling af patienter, der var i NYHA-klasse I-II ved baseline, men flere ved tafamidis-behandling af patienter, der var i NYHA klasse III ved baseline.



Ved Medicinrådets valg af Log-normal-fordeling til fremskrivning af placeboarmen øges overlevelsen for placebo-armen, men transitionerne der anvendes til at estimere patienternes bevægelse mellem NYHA-stadierne medfører, at en stor andel af patienterne i placebo-armen vil ende i NYHA IV og forblive i dette stadie i for lang tid, set i forhold til prognosen for denne gruppe. Derved bliver livskvalitet for placebo-armen underestimeret, og dermed underestimeres ICER også.

En anden usikkerhed ved den estimerede overlevelse i analysen, er at fremskrivningen af OS-data baserer sig på forskellige tidsperioder for tafamidis- og placebo-armen i ansøgers model. For placebo anvendes kun data fra ATTR-ACT (30 mdr) til fremskrivning af OS-data, mens der anvender OS-data for ATTR-ACT + LTE (72 mdr) til fremskrivning for tafamidis-armen. Det kan medføre en skævvridning af resultatet. Det har ikke været muligt for Medicinrådet at ændre tidsperioderne i ansøgers model.

Derudover antager ansøger i sin analyse, at ved behandlingsophør med tafamidis vil eneste ændring være, at der ikke vil tilskrives flere lægemiddelomkostninger. Effekten vil således bibeholdes uændret. Medicinrådet vurderer, at dette medfører, at effekt og omkostninger i ansøgers analyse ikke stemmer overens. Medicinrådet har fra ansøger efterspurgt, at patienternes sygdoms- og mortalitetsudvikling efter behandlingsophør efter afslutning af ATTR-ACT LTE udvikler sig som for placebogruppen i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger har ikke lavet ændringen, men foreslår i stedet, at lægemiddelomkostninger til tafamidis tilskrives så længe patienterne er i live for andelen af patienter, som er i behandling ved afslutningen af ATTR-ACT LTE. I Medicinrådets hovedanalyse er der derfor inkluderet lægemiddelomkostninger til tafamidis for de patienter, der er i live. Selvom dette formentlig giver en for lang behandlingsvarighed vurderer Medicinrådet er forholdet mellem effekt og pris er mere balanceret ved at anvende denne tilgang til behandlingsophøret efter ATTR-ACT LTE.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med bedre overlevelse i placebogruppen som i ATTR-ACT viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tafamidis og ingen aktiv behandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.



6. Referencer

1. 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.
2. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. Bd. 73, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019. s. 2872–91.
3. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(2):132–42.
4. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(11):1007–16.
5. Young JG, Stensrud MJ, Tchetgen Tchetgen EJ, Hernán MA. A causal framework for classical statistical estimands in failure-time settings with competing events. *Stat Med*. 2020;39(8):1199–236.
6. Grogan M, Davis MK, Crespo-Leiro MG, Sultan MB, Gundapaneni B, Stedile Angeli F, et al. Effect of long-term tafamidis treatment on health-related quality of life in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2024;
7. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value in Health*. 2021;24(9):1285–93.
8. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2023;51(2):241–9.
9. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 feb [citeret 13. oktober 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf
10. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(1):E008193.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

Forperson	Indstillet af
Henrik Ølholm Vase <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Cardiologisk Selskab (repræsenterer også Region Midtjylland)
Medlemmer	Udpeget af
Claus Holst-Hansen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Jakob Vormstrup Holbech <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Neurologisk Selskab
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Kasper Rossing (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Claus Stage <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Hilde Omestad <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Søren Fanø <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Birthe Byskov Holm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
5.0	23. oktober 2024	Revurdering af anbefaling på grund af ny prisaftale.
4.0	23. august 2023	Ændring i tekst for anbefaling pga. ændring i behandlingspraksis for patienter med arvelig sygdom og alvorlige sygdomsforløb. Øvrige dele af dokumentet er ikke opdateret.
3.0	26. oktober 2022	Revurdering af anbefaling på grund af ny prisaftale og opdateret patientantal. Forsigtighedsprincippet er ikke længere i brug.
2.0	24. februar 2021	Revurdering af anbefaling på grund af ny prisaftale. Tilpasning til ny skabelon.
1.1	29. oktober 2020	Beskriv de ændringer, der er foretaget, og begrund. Gør opmærksom på, om der er ændringer i andre relaterede dokumenter.
1.0	21. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

Tabel 20. NYHA-klasse I-II: Mortalitet og hjertetransplantation i ATTRwt-CM-populationen for 80 mg tafamidis meglumin sammenlignet med placebo i ATTR-ACT efterfulgt af tafamidis i ATTR-ACT LTE

Effektmål	Tafamidis ATTR-ACT: N=121	Placebo efterfulgt af tafamidis ATTR-ACT: N=114	Hazard ratio (95 % CI)
Dødsfald, n (%)	38 (31,4)	55 (48,2)	0,56 (0,38-0,82)
Hjertetransplantationer, n (%)	6 (5,0)	6 (5,3)	
Mekanisk hjertepumpe, n (%)	1 (0,8)	0	
Tid-til-død, median (95 % CI), måneder	67,0 (67,0–N/E)	46,9 (36,7–N/E)	
5-årsoverlevelse*, %	0,614	0,403	

* Hjertetransplantationer tæller med i denne. Resultaterne i denne tabel er publiceret i Eliot et al. 2022 [10].
N/E=non-estimerbart.

Tabel 21. NYHA-klasse III: Mortalitet og hjertetransplantation i ATTRwt-CM-populationen for 80 mg tafamidis meglumin sammenlignet med placebo i ATTR-ACT efterfulgt af tafamidis i ATTR-ACT LTE

Effektmål	Tafamidis ATTR-ACT: N=56	Placebo efterfulgt af tafamidis ATTR-ACT: N=63	Hazard ratio (95 % CI)
Dødsfald, n (%)	32 (58,2)	50 (79,4)	0,65 (95 % CI: 0,41-1,01)
Hjertetransplantationer, n (%)	1 (1,8)	0	
Mekanisk hjertepumpe, n (%)	1 (1,8)	0	
Tid-til-død, median (95 % CI), måneder	28,1 (18,8-41,7)	24,1 (19,1-30,1)	
5-årsoverlevelse*, %	0,350	0,180	

* Hjertetransplantationer tæller med i denne. Resultaterne i denne tabel er publiceret i Eliot et al. 2022 [10]. N/E=non-estimerbart.



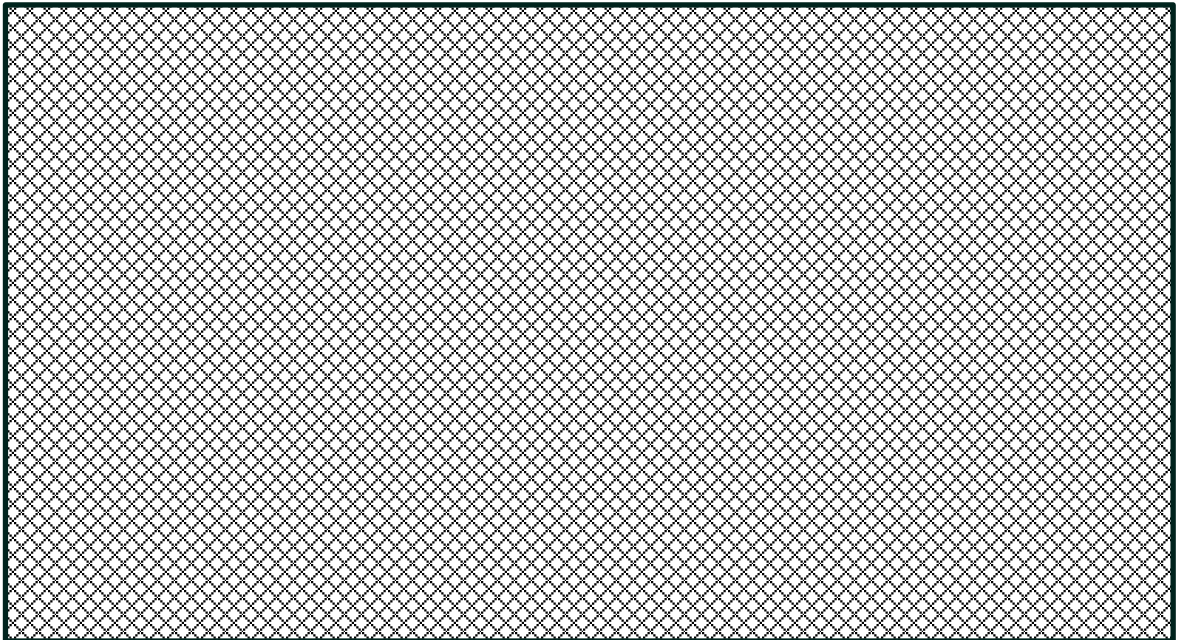
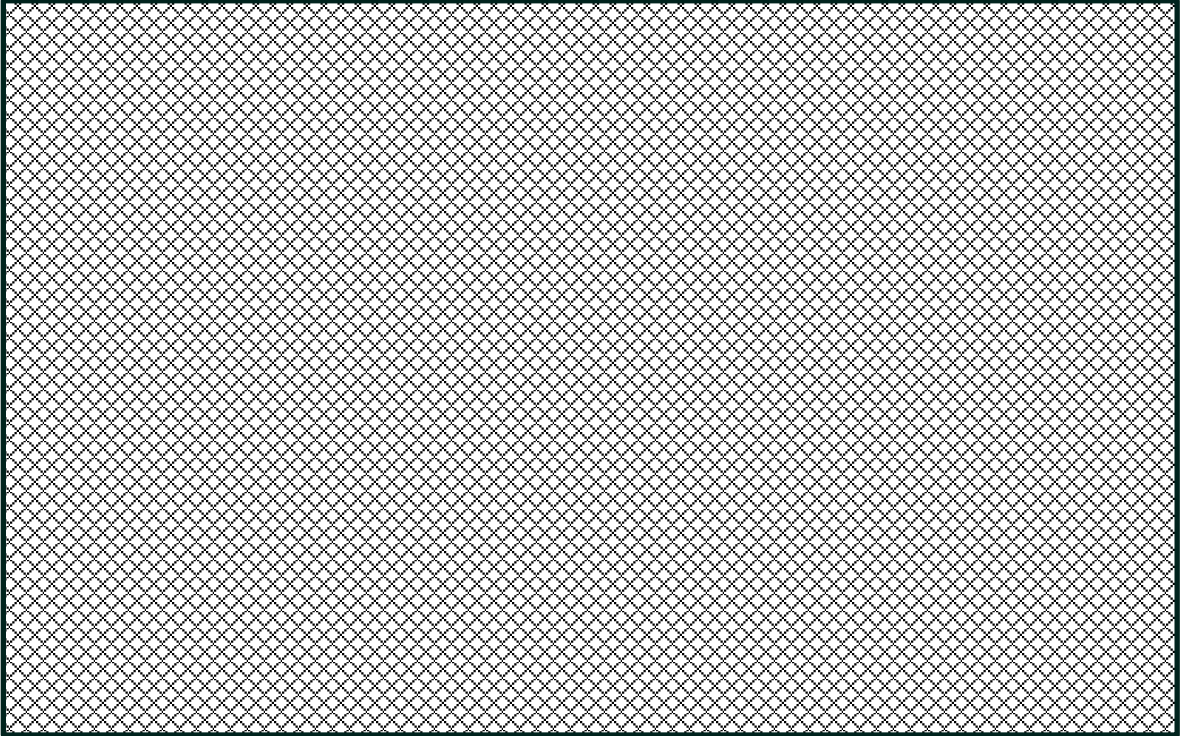
10. Bilag 2

Tabel 22. Transitionssandsynligheder anvendt i ansøgers analyse

		Til NYHA I	Til NYHA II	Til NYHA III	Til NYHA IV
Tafamidis (måned 30-72)	Fra NYHA I	■	■	■	■
	Fra NYHA II	■	■	■	■
	Fra NYHA III	■	■	■	■
	Fra NYHA IV	■	■	■	■
Placebo (måned 24-30)	Fra NYHA I	■	■	■	■
	Fra NYHA II	■	■	■	■
	Fra NYHA III	■	■	■	■
	Fra NYHA IV	■	■	■	■



11. Bilag 3



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk