

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

Vers. 5.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. tafamidis
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. tafamidis
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. tafamidis

Hørings svar

Pfizer takker Medicinrådet for udkastet til evalueringsrapporten. Pfizer har en række bemærkninger til udkastet, særligt fremhæves følgende:

- Sekretariatet har valgt at lave mange ændringer i Pfizers antagelser. Nogle er velbegrundede, mens andre mangler tilstrækkelig forklaring. Det er f.eks. svært at gennemskue de betydelige ændringer, som Medicinrådet har lavet ift. omkostninger. Derfor er det ikke muligt for Pfizer fuldt ud at forstå og vurdere validiteten af Medicinrådets analyse.
- Det er uklart, hvornår og hvorvidt fagudvalget har været involveret i evalueringen samt motivation for at inddrage/undlade at involvere dem, f.eks. ift. validering af hyppigheden af monitorering i klinisk praksis, hvor Medicinrådet bruger data fra ATTR-ACT frem for danske data.
- Sluttelig er der blandt sekretariatets ændringer forhold, som er urealistiske og ikke er udført i overensstemmelse med sædvanlig videnskabelig metode. Disse vil blive adresseret i de følgende afsnit, og Pfizer forventer, at det vil føre til nødvendige ændringer i den endelige rapport.

Justering af overlevelse

Medicinrådet konstaterer i rapporten, at overlevelsen for patienter med ATTR-CM er bedre i dag end da ATTR-ACT-studiet blev gennemført. Den antagelse har Pfizer ikke indvendinger imod.

Medicinrådet har dog truffet et valg om kun at justere overlevelsen i placeboarmen og ikke i behandlingsarmen. Begrundelsen for dette valg fremgår ikke af udkastet til evalueringsrapporten. Konsekvensen af kun at justere placeboarmens overlevelse er en reduktion af overlevelseseffekten for behandlingsarmen i forhold til placeboarmen, som konkret medfører en næsten halvering af behandlingseffekten ved behandling med tafamidis, målt som QALY-gevinst. Justeringen af overlevelsen i placeboarmen alene står for en 40 % reduktion af QALY-gevinsten.

Hvis der forudsættes en generelt længere overlevelse blandt patienter med vildtype ATTR-CM i dag sammenlignet med for 10 år siden, må det forventes, at dette gør sig gældende i både placebo- og behandlingsarmen. Ved at øge overlevelsen i placeboarmen og ikke i behandlingsarmen har Medicinrådet i praksis skabt to tidsmæssigt forskellige populationer: Én, som skal efterligne populationen i dag, og én som er baseret på populationen for 10 år siden. Pfizer er derfor meget uforstående over for Medicinrådets valg om alene at justere placeboarmen, og mener ikke, at dette valg er i overensstemmelse med sædvanlig videnskabelig praksis.

Pfizer har desuden indvendinger mod det grundlag, Medicinrådet ønsker at justere overlevelsen ud fra. Dette gennemgås i det følgende.

Sammenligning med ATTRibute-studiet

Medicinrådet vælger konkret at justere placebogruppens overlevelse med udgangspunkt i data fra det senere ATTRibute-studie, da Medicinrådet finder, at populationen i den danske klinik minder mere om populationen i ATTRibute end i ATTR-ACT-studiet, som ellers er det studie, der ligger til grund for godkendelsen af tafamidis.

Pfizer mener, at sammenligningen med overlevelsen i ATTRibute er behæftet med flere problemer:

- Efter 12 måneders behandling måtte patienter i ATTRibute studiet modtage tafamidis¹. Medicinrådet sammenligner således en ren placeboarm i ATTR-ACT med en placebo-arm i ATTRibute, hvor en stor minoritet af patienterne (22,8% i placeboarmen) modtager behandling med tafamidis, hvilket må forventes at kunne have påvirket overlevelsen i studiet.
- Der er store forskelle i patientpopulationen på tværs af de to studier. F.eks. indeholdt ATTRibute-studiet en lavere andel af patienter med hATTR-CM end ATTR-ACT-studiet (10 % vs 25 %). Idet patienterne med hATTR-CM har en dårligere prognose end patienter med ATTRwt-CM, vil OS kunne påvirkes. Derfor har Pfizer i denne ansøgning bygget analysen på data specifikt for patienter med ATTRwt fra ATTR-ACT-studiet for at undgå bias ift. OS.

¹ Gilmore et al (2024) Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy.

Hvis Medicinrådet ønsker nyere data, så er der netop publiceret data fra THAOS-databasen. Publikationen inkluderer en real-world sammenligning af overlevelsen for patienter i behandling med tafamidis med patienter, der ikke er i aktiv behandling. Disse data afspejler den generelt forbedrede overlevelse i begge grupper, og data understøtter den gode effekt af tafamidis, også i en nutidig patientpopulation.

Usikkerhed omkring overlevelsedata

Pfizer har i analysen af behandlingsarmen valgt at inkludere data fra op til 84 måneders opfølgning, mens placeboarmen er baseret på data fra ATTR-ACT (30 måneder). Medicinrådet mener, at dette medfører usikkerhed og kan medføre en skævvridning af resultatet (s5,23,25,29, 47). Dette stiller Pfizer sig uforstående overfor:

- Det er et almindeligt kritikpunkt fra Medicinrådet, at langtidseffekten af nye lægemidler ikke er kendt. Dette ønskede Pfizer at imødekomme, og valgte at indsende de bedst mulige data, netop med henblik på at tydeliggøre langtidseffekten.
- I henhold til guidelines ift. udførelse af kliniske forsøg er det ikke etisk at beholde patienter i en placeboarm i længere tid end nødvendigt.² Placebo-patienter overgik derfor efter 30 måneder til aktiv behandling, og der findes således ikke placebo-data fra efter 30 måneder i ATTR-ACT. Patienter i behandlingsarmen fortsatte i behandling, og der er derfor overlevelsedata tilgængelige for 7 års opfølgning.
- Hvis man i denne situation estimerede overlevelsen af både tafamidis og placebo alene ud fra overlevelsen ved 30 måneder, ville man altså ignorere faktiske observerede data uden dog at reducere usikkerheden i sammenligning med den oprindelige ansøgning.
- At have yderligere opfølgingsdata fra behandlingsarmen til brug i beregningerne *reducerer* til gengæld usikkerheden i langsigtet behandlingseffekt af tafamidis. Pfizer bemærker desuden, at data ved 30 måneder for både placeboarm og behandlingsarm stadig indgår i ansøgningen, og usikkerheden ved 30 måneder således er uændret.
- På Medicinrådets forespørgsel justerede Pfizer modellen således at transitions-sandsynlighederne kan baseres på 30 måneders data for begge behandlingsarme. Resultaterne var imidlertid ikke relevant anderledes sammenlignet med base case-scenariet, hvilket illustrerer, at overlevelsedata er robuste, og ikke har ændret sig betydeligt fra det oprindelige studie.

Samlet viser dette, at langtidsoverlevelsen for tafamidis er robust, og at der er betydeligt *mindre* usikkerhed om overlevelsen i dag sammenlignet med det oprindelige ATTR-ACT studie.

Yderligere bemærkninger

Pfizer ønsker afslutningsvis at påpege det principielt problematiske i, at Medicinrådets sekretariat overvejer at inkludere udgifter til øget diagnosticering og opsporing af patienter i analysen, hvis tafamidis bliver anbefalet (s37). Det er problematisk af flere årsager:

- Dels fordi diagnostik af sygdomme – både dem, der kan og ikke kan behandles – må forventes at være blandt det danske sundhedsvæsens kerneydelser, og altså ikke noget, der skal finansieres separat, når en behandling bliver tilgængelig.
- Dels fordi denne fremgangsmåde de facto pålægger lægemidler, der er de første på deres område – såkaldt *first in class* – en afgift, hvilket skaber en unfair konkurrencesituation.

Konsekvensen af en sådan praksis er, at det bliver endnu sværere at få *first in class* lægemidler anbefalet, fordi deres omkostningseffektivitet reduceres. Det rammer i sidste ende de allermest sårbare patienter – dem, der ellers ikke har nogen behandlingsmuligheder.

² International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, "ICH Harmonised Tripartite Guideline Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10" 20 July 2000 & The World Medical Association, "WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects".

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

29.08.2024
DBS/CAF

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	Revurdering september 2024
Leverandør	Pfizer
Lægemiddel	Vyndaqel (tafamidis)
Ansøgt indikation	Til behandling af vildtype transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Nyt lægemiddel

Prisinformation

Amgros har forhandlet følgende pris på Vyndaqel (tafamidis):

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Trin	Antal pakninger	Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
I	██████	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	60.435,58	██████	██████
I	██████	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	60.435,58	██████	██
I	██████	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	60.435,58	██████	██████

Prisen er betinget af Medicinrådets anbefaling.

Det betyder, at hvis Medicinrådet ikke anbefaler Vyndaqel, indkøbes til den nuværende SAIP,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]:

[REDACTED]

Trin	Antal pakninger	Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
[REDACTED]	[REDACTED]	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	60.435,58	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	60.435,58	[REDACTED]	[REDACTED]

Aftaleforhold

Amgros har en aftale med leverandøren, der gælder til den 31.03.2025 med mulighed for 6 måneders forlængelse.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

Konkurrencesituationen

Der er på nuværende tidspunkt ingen konkurrence på området. Amgros forventer, at der kommer nye lægemidler, som kan skabe konkurrence på området i løbet af 2025.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

Tabel 3: Lægemiddeludgift pr. patient

Trin	Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. år (SAIP, DKK)
[REDACTED]	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	61 mg. PO dagligt	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	61 mg. PO dagligt	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Vyndaqel	61 mg	30 stk.	61 mg. PO dagligt	[REDACTED]	[REDACTED]

Status fra andre lande

Tabel 4: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Anbefalet	Link til anbefaling
Sverige	Anbefalet	Link til anbefaling
England	Anbefalet	Link til anbefaling

Konklusion

