

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende tafamidis til til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. tafamidis til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. tafamidis
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog
4. Medicinrådets vurdering vedr. tafamidis til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1, version 1.0
5. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. tafamidis til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1, version 1.0

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Tafamidis

*Arvelig transthyretinmedieret amyloidose med
polyneuropati, stadie 1*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for tafamidis til arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	19. marts 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	97555
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. marts 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Liste over forkortelser	3
2.	Opsummering	4
3.	Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	6
3.2	Problemstilling	6
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	7
4.1	Antagelser og forudsætninger for beregningerne	7
4.1.1	Beskrivelse af beregningerne	7
4.1.2	Analyseperspektiv	8
4.2	Omkostninger	8
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	8
4.3	Følsomhedsanalyser	8
4.4	Opsummering af basisantagelser	9
5.	Resultater	9
5.1	Resultatet af sekretariatets analyse	9
5.1.1	Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	9
6.	Budgetkonsekvenser	10
6.1	Sekretariatets estimat af patientantal og markedsandel	10
6.2	Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse	11
6.2.1	Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen	11
7.	Diskussion	12
7.1	Usikkerheder	12
8.	Referencer	13
9.	Versionslog	14



1. Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
hATTR	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser



2. Opsummering

Baggrund

Tafamidis er indiceret til behandling af patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1. Vurderingen af tafamidis er udarbejdet, fordi Medicinrådet af egen drift har besluttet at vurdere lægemidlet. Sekretariatet tager udgangspunkt i en simpel sundhedsøkonomiske analyse udarbejdet af sekretariatet.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med tafamidis over en tidshorizont på 5 år. Tafamidis sammenlignes med ingen behandling (best supportive care) som behandling til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1.

Af rapporteringen er udarbejdet på baggrund af priser som er gældende fra 1. april 2021. Det betyder, at de økonomiske konsekvenser i perioden 27. januar 2021 til 31. marts 2020 afviger fra dem, der præsenteres her i af rapporteringen, se afsnit 7 Diskussion.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for tafamidis ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med ingen behandling over en tidshorizont på 5 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 4,3 mio. DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af tafamidis som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] mio. DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 10,2 mio. DKK i år 5.

Konklusion

Behandling med tafamidis er i sekretariatets simple sundhedsøkonomiske analyse udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger til lægemidlet. Behandling med tafamidis er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger pr. patient sammenlignet med ingen behandling.



3. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Vurderingen af tafamidis er udarbejdet, fordi Medicinrådet af egen drift har besluttet at vurdere lægemidlet. Beslutningen blev truffet den 23. oktober 2019.

Pfizer, der er markedsføringstilladelsesindehaver af tafamidis, har valgt ikke at bidrage med en sundhedsøkonomisk analyse. Derfor vil datagrundlaget for den sundhedsøkonomiske vurdering af tafamidis blive fremskaffet af Medicinrådets sekretariat.

3.1 Patientpopulation

Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) skyldes forandringer i det gen, som koder for dannelsen af proteinet transthyretin. Der er set ~150 forskellige mutationer på verdensplan, som kan forårsage sygdommen.

Fagudvalget beskriver, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. [redacted] har early onset p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og [redacted] p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, hvoraf [redacted]. Sygdommen viser sig ved disse mutationer ved perifer polyneuropati og neurogen autonom dysfunktion. Alle polyneuropatipatienter i [redacted], som ved screening samtidig har tegn på neurogen autonom dysfunktion (N = 100), vil i protokolleret forsøg blive gentestet for hATTRTTR-FAP. I alt 35 patienter fra [redacted] har p.Leu131Met (også kaldet L111M)-mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati. Disse patienter vil i protokolleret forsøg med opstart september 2020 blive undersøgt for samtidig involvering af de perifere små og store nervefibre. En andel af disse patienter har fået kombineret hjerte- og levertransplantation (~6) eller isoleret levertransplantation (~14). En mindre andel af danske patienter er opstartet behandling med lægemidlet tafamidis.

Antallet af patienter, som kan være kandidater til behandling med nyere lægemidler indenfor indikationen polyneuropati, er usikkert og afhænger af, hvor mange patienter der findes ved screening af polyneuropatipatienter i [redacted] og hvor mange med p.Leu131Met-mutationen, der har neurologiske symptomer svarende til FAP-stadie 1 eller 2. Fagudvalget vurderer, at nuværende patienter med Leu131Met-mutationen vil blive udredt for neuropati med henblik på at opstarte behandling med et virksomt lægemiddel, hvis ikke deres sygdom er i bero, f.eks. pga. levertransplantation. Øget fokus på sygdommen pga. nye behandlingsalternativer og genetisk screening af mulige patienter kan medføre øget opsporing og dermed øget incidens. Fagudvalget estimerer, at man måske vil finde én familie mere pr. år ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Dog fandtes ingen nye patienter med hATTR i et nordisk studie ved screening af 155 patienter med idiopatisk



småfibreuropati eller blandet neuropati [1]. Disse patienter havde dog ikke tegn på neurogen autonom dysfunktion.

Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.

3.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret ingen behandling (best supportive care), som komparator til tafamidis for populationen specificeret i afsnit 1.1, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1	Ingen behandling

3.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af tafamidis som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af tafamidis og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

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



4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Sekretariatet har valgt at udarbejde en simpel sundhedsøkonomisk analyse, der tager udgangspunkt i lægemiddelomkostninger. Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for tafamidis sammenlignet med ingen behandling (best supportive care). I det nedenstående vil beregningerne, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

4.1 Antagelser og forudsætninger for beregningerne

Beregningerne har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1.

4.1.1 Beskrivelse af beregningerne

Fagudvalget har vurderet, at tafamidis forsinker sygdomsprogressionen, men at sygdomsprogression ikke helt kan undgås over en længere årrække. Ved behandling med tafamidis strækker de behandlingsrelaterede omkostninger sig derfor over flere år sammenlignet med ingen behandling. Der kan derfor være en forskel i behandlingsrelaterede omkostninger mellem tafamidis og ingen behandling. Der foreligger ikke data der kan anvendes til at vurdere, hvilken forskel der er på de behandlingsrelaterede omkostninger, når disse falder over en længere årrække. Sekretariatet vælger derfor at de behandlingsrelaterede omkostninger ikke medtages i analysen velvidende, at dette scenario ikke er 100 % korrekt, og at omkostninger til tafamidis dermed forventeligt overestimeres.

Tafamidis er en oral behandling (kapsel) uden alvorlige bivirkninger, hvorfor det antages, at administrationsomkostninger og bivirkningsomkostninger forbundet med behandlingen vil være i en størrelsesorden, der ikke er betydende for udfaldet af den sundhedsøkonomiske analyse. Sekretariatet vælger derfor også ikke at medtage administrations- og bivirkningsomkostninger i modellen.

På baggrund af ovenstående har fagudvalget og sekretariatet besluttet at anvende en simpel tilgang i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor omkostninger til lægemidlet er eneste forskel mellem tafamidis og ingen behandling. Det er sekretariatets vurdering, at et forsøg på at lave en avanceret sygdomsmodel på baggrund af sparsomme data ikke vil føre til en mere valid model. Den simple tilgang som anvendes her vil formentlig overestimere omkostningerne ved behandling med tafamidis, fordi der ikke modregnes eventuelle besparelser ved at forsinke sygdomsprogression og udskyde hospitalsrelaterede omkostninger. Dette bør tages med i betragtningen ved beslutningstagningen.

Medicinrådets model sammenligner udelukkende tafamidis med ingen behandling og tager ikke hensyn til andre behandlingsalternativer.



Behandlingsvarigheden af tafamidis er baseret på et 10-årigt open-label extensionstudie af Barroso et al. [2], der er et prospektivt studie, der undersøger sikkerheden og efficacy af tafamidis i hATTR-patienterne med Val30Met- og non-Val30Met-mutation. I gennemsnit modtog patienter med Val30Met-mutation behandling med tafamidis i 5,1 år, mens patienter med non-Val30Met-mutation modtog behandling med tafamidis i 3,6 år. Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitlig behandlingsvarighed på ~5 år er sandsynlig i dansk klinisk praksis. Sekretariatet vil lave følsomhedsanalyser, der belyser både kortere og længere behandlingstider. Længere behandlingstid kan være relevant for patienter, der har særlig god gavn af lægemidlet. Kortere behandlingstid kan især være aktuelt ved levertransplantation, eller hvis der opstår betydende sygdomsprogression, da der er andre mere effektive præparater til rådighed, som patienten bør skiftes til.

4.1.2 Analyseperspektiv

Analyse har et begrænset perspektiv, idet kun lægemiddelomkostninger inkluderes. Analysen har en tidshorisont på 5 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres sekretariatets antagelser for lægemiddelomkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af tafamidis sammenlignet med ingen behandling.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Tafamidis doseres som 20 mg dagligt peroralt. Den anvendte dosis er hentet i tafamidis' produktresumé (SPC), se Tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Tafamidis	20 mg	30 stk.	██████████	Amgros

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Sekretariatet har udarbejdet to følsomhedsanalyser, hvor behandlingsvarigheden for tafamidis varieres med +/- 20 %, svarende til hhv. 6 år og 4 år. Derudover udarbejder sekretariatet en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for tafamidis reduceres til 2,3 år, hvilket var den gennemsnitlige behandlingstid med tafamidis i et observationelt registerstudie, Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) [3].



4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 3 opsummeres basisantagelserne for sekretariatets analyse.

Tabel 3: Basisantagelser for sekretariatets analyse.

Basisantagelser	Sekretariatet
Komparator	Ingen behandling
Tidshorisont	5 år
Diskonteringsrate	4 %
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger
Dosering	20 mg dagligt peroralt
Behandlingsvarighed for tafamidis	5 år

5. Resultater

5.1 Resultatet af sekretariatets analyse

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver [redacted] DKK over en tidshorisont på 5 år i sekretariatets analyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 4,3 mio. DKK.

Resultaterne fra sekretariatets analyse præsenteres i Tabel 4.

Tabel 4: Resultatet af sekretariatets analyse ved sammenligning med ingen behandling, DKK, diskonterede tal.

	Tafamidis	Ingen behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	0	[redacted]

5.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets analyse for meromkostninger udfører sekretariatet følsomhedsanalyser, hvor behandlingsvarigheden varieres, se Tabel 5.

Tabel 5: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med analysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af analysen	[redacted]
Behandlingsvarighed - 6 år	[redacted]



Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Behandlingsvarighed - 4 år	■
Behandlingsvarighed – 2,3 år	■

6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at tafamidis vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Tafamidis bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Tafamidis bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

6.1 Sekretariatets estimat af patientantal og markedsandel

Fagudvalget vurderer, at ■ patienter er kandidater til behandling med tafamidis, og derudover vurderer fagudvalget en incidens på ■ patient om året.

Fagudvalget vurderer at ved en anbefaling af tafamidis, vil tafamidis overtage 100 % af markedet fra år 1.

Tabel 6 viser estimatet af antal nye patienter årligt i budgetkonsekvenserne.

Tabel 6: Sekretariatets estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tafamidis	■	■	■	■	■
Ingen behandling	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Tafamidis	0	0	0	0	0
Ingen behandling	■	■	■	■	■



6.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af tafamidis vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 7. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 10,2 mio. DKK i år 5.

Tabel 7: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

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

6.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i sekretariatets analyse for budgetkonsekvenser, men med en behandlingsvarighed på 4 år og 2,3 år for tafamidis, vil de årlige budgetkonsekvenser være hhv. ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK i år 5, se Tabel 8 og Tabel 9.

Tabel 8: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for behandlingsvarighed på 4 år, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

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

Tabel 9: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for behandlingsvarighed på 2,3 år, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

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



7. Diskussion

Behandling med tafamidis er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med ingen behandling.

7.1 Usikkerheder

Idet analysen kun inkluderer lægemiddelomkostninger, har behandlingsvarigheden for tafamidis stor betydning for analysens resultat. Hvis behandlingsvarigheden øges med 1 år, vil de inkrementelle omkostninger stige med ca. [REDACTED] kr. Hvis behandlingsvarigheden derimod reduceres med 1 år, da vil de inkrementelle omkostninger falde med ca. [REDACTED] kr. Hvis behandlingsvarigheden derimod reduceres til den observerede behandlingsvarighed i THAOS-studiet, da falder de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] kr.

Samme usikkerhed vedr. behandlingsvarigheden gør sig gældende for resultaterne i de udarbejdede budgetkonsekvensanalyser, hvor sekretariatets følsomhedsanalyser viser at resultat ligger mellem [REDACTED] kr. og [REDACTED] kr. for en behandlingsvarighed på hhv. 2,3 år og 5 år. Desuden skal det understreges, at der ikke er taget højde for andre lægemidler til samme indikation i budgetkonsekvensanalysen.

Justering af priser

Den sundhedsøkonomiske analyse for tafamidis er baseret på lægemiddelpriser efter udbud fra Amgros og som er gældende fra 1. april 2021. De økonomiske konsekvenser vil derfor være anderledes indtil de nye priser træder i kraft. Tabel 10 opsummerer de inkrementelle omkostninger både før og efter 1. april 2021.

Tabel 10: Inkrementelle omkostninger ved tafamidis, DKK.

	Inkrementelle omkostninger
Før 1. april 2021	[REDACTED] DKK
Efter 1. april 2021	[REDACTED] DKK



8. Referencer

1. Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, Tyynismaa H, et al. Screening for Fabry disease and Hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small-fiber and mixed neuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):354–7.
2. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017;24(3):194–204.
3. Huber P, Flynn A, Sultan MB, Li H, Rill D, Ebede B, et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Amyloid* [internet]. 2019;26(4):203–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1643714>



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet.

Amgros I/S
 Dampfærgevej 22
 2100 København Ø
 Danmark
 T +45 88713000
 F +45 88713008
 Medicin@amgros.dk
 www.amgros.dk

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	27.01.2021 (egen drift)
Leverandør	Pfizer
Lægemiddel	Vyndaqel (tafamidis) 20 mg
EMA-indikation	Tafamidis 20 mg er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2.

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på tafamidis 20 mg:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Tafamidis (orifarm)	20 mg	30 stk.			

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt **har** fået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- I Sverige er tafamidis 20 mg. godkendt som initial behandling til stadie 1 (gangkapacitet uændret, mild sensorisk, motorisk og autonom neuropati i underekstremiteterne). Ved forværring opstartes behandling med patisiran eller inotersen¹.

Konklusion

Amgros vurderer, at vi på nuværende tidspunkt, har fået den bedst mulige pris på tafamidis 20 mg.

Relation til markedet

Markedsvilkår og konkurrence

Inotersen er endnu ikke blevet godkendt til standardbrugtagning. Patisiran blev godkendt på Medicinrådsmødet i november.

Som beskrevet i protokollerne for patisiran, inotersen og tafamidis vil fagudvalget og sekretariatet foretage en indbyrdes sammenstilling af de tre lægemidler.

Lægemiddelpriser for patisiran, inotersen og tafamidis

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Mg/dosis	Frekvens	Antal doser per 51 uger	AIP per pakning (DKK)	SAIP per pakning (DKK)	Lægemiddel omkostning for 51 uger (DKK)
Patisiran (vægt < 66,7 kg)	2 mg/mL	5 mL	0,3 mg/kg	Hver 3. uge	17	68.659,00	████████	████████
Patisiran (vægt > 66,7 kg)	2 mg/ml	5 ml	0,3 mg/kg	Hver 3. uge	17	68.659,00	████████	████████
Inotersen	284 mg	4 stk.	284 mg	Hver uge	51	179.313,92	████████	████████
Tafamidis	20 mg	30 stk.	20 mg	Dagligt	357	76.371	████████	████████

Patientens vægt = 66,7 kg svarende til 2 pakninger.

Lægemiddelomkostningerne i tabellen ovenfor er udelukkende baseret på indkøb af lægemidlerne, og tager ikke højde for forskelle i administrationsformen mellem fx patisiran (intravenøs) og inotersen (subkutan).

Perspektiv til andre lande

- I Sverige er alle 3 lægemidler blevet anbefalet til denne indikation. Tafamidis 20 mg er førstevalg og ved forværring opstartes behandling med patisiran eller inotersen. Alle 3 lægemidler anbefales til standardbehandling jf. opsatte kriterier
- Norge har endnu ikke modtaget materiale fra Pfizer vedr. godkendelsen til denne indikation². Norge har ikke anbefalet tafamidis 61 mg til hATTR-CM, fordi prisen var for høj i forhold til den kliniske effekt³.

¹[Tegsedi \(inotersen\) och Onpattro \(patisiran\) vid ärftlig transtyretinamyloidosis \(ATTRv-amyloidosis, Skelleftesjukan\) \(janusinfo.se\)](http://janusinfo.se)

²[Tafamidis \(Vyndaqel\) \(nyemetoder.no\)](http://nyemetoder.no)

³[Tafamidis \(Vyndaqel\) - Indikasjon II \(nyemetoder.no\)](http://nyemetoder.no)



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912
Pfizer Danmark

Til Medicinrådet

Ballerup den 16. december 2020

Vi vil gerne takke for muligheden for at kommentere på Medicinrådets udkast til vurdering og sundhedsøkonomisk afrapportering for tafamidis til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1.

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten ser vi en række bekymrende forhold i den kliniske vurderingsrapport samt den sundhedsøkonomiske afrapportering, som vi vil uddybe i nedenstående.

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi vedrørende tafamidis til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1

Vi har noteret os, at fagudvalget og Medicinrådet anerkender, at behandling med tafamidis kan forsinke sygdomsprogression samt bevare livskvalitet og neurologisk funktion for patienterne i op til 5 år ift. placebo. Fagudvalget konkluderer derfor, at tafamidis er et bedre behandlingsalternativ end placebo. Pfizer noterer sig desuden, at fagudvalget vurderer, at tafamidis har en mild bivirkningsprofil og derfor er forbundet med få gener og minimal risiko for patienterne. Vi tilslutter os fagudvalgets konklusion, da forsinkelse af sygdomsprogression er fundamental for patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati for at forsinke udvikling af og forværring af handicapgrad, invaliderende symptomer og livskvalitet.

- Fagudvalget konkluderer, at data fra open label extensionstudiet er utilstrækkeligt til at vurdere en eventuel effekt af tafamidis på overlevelse grundet det enarmede studiedesign, mange tidlige censureringer og få observerede dødsfald. Vi noterer ligeledes, at fagudvalget nævner, at studiet observerede ganske få faktiske dødsfald (n=3). Vi anerkender begrænsningerne for extensionstudiet, men mener dog, at de få observerede dødsfald tyder på, at tafamidis ikke er forbundet med højere dødelighed. Vi opfordrer derfor til, at manglende kategorisering for overlevelse ikke bør trække den samlede værdi af lægemidlet ned.
- Jævnfør protokollen ønsker fagudvalget at vurdere neurologisk funktion opgjort ved mNIS+7, som ligeledes var tilfældet ved vurderingen af Onpattro (patisiran). Vyndaqel (tafamidis) var det første lægemiddel godkendt til behandling af hATTR-PN i 2011 og er derfor undersøgt i kliniske studier langt tidligere end Onpattro (patisiran) og Tegsedi (inotersen). Dette reflekteres i inklusionen af effektmålet for neurologisk progression i de kliniske studier for Vyndaqel (tafamidis), da NIS måleredskabet har udviklet sig over tid til NIS-LL, NIS+7 og mNIS+7¹. NIS-LL blev anvendt som effektmål i studier af tafamidis. Det er derfor ikke

Høringssvar til "Udkast til Medicinrådets vurdering vedrørende tafamidis til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1" og "Sundhedsøkonomisk afrapportering for tafamidis".



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912
Pfizer Danmark

forventeligt, at studierne af Vyndaqel (tafamidis) kan demonstrere resultater for mNS+7, hvorfor fagudvalget har anvendt data for NIS-LL og $\Sigma 7$.

Vi tilslutter os fagudvalgets konklusion om, at sygdomsudviklingen bliver reduceret ved behandling med tafamidis, hvilket er af central værdi for patienterne.

- Vi tilslutter os fagudvalgets vurdering af bivirkningsprofilen for tafamidis som værende mild og håndterbar. Der er forholdsvis mange års erfaring med tafamidis til behandling af ATTR-PN, fra initiering af de første kliniske studier tilbage i januar 2007 og efter godkendelse i 2011. Dette supporteres af 3508 patient års behandlingserfaring med 20 mg tafamidis til ATTR-PN efter godkendelse og markedsføringstilladelse. Et review af tilgængelige sikkerhedsdata for tafamidis har ikke har givet anledning til mistanke om nye signifikante bivirkninger². Dette bør tages i betragtning, også ift. nye behandlingsalternativer uden samme erfaring på nuværende tidspunkt.

Sundhedsøkonomisk afrapportering for tafamidis

Resultaterne af Medicinrådssekretariatets analyser samt estimater for patientantal er alle blændet, hvilket gør det vanskeligt for os at kommentere eller tage stilling til de endelige resultater. Samlet set ser vi med stor bekymring på den valgte sundhedsøkonomiske modeltilgang og underliggende antagelser omhandlende behandlingsvarighed til estimeringen af de inkrementelle omkostninger, samt perspektivet / antagelserne for budgetkonsekvensanalysen:

- Sekretariatets udarbejdede sundhedsøkonomiske model er en omkostningsminimeringsmodel, der udelukkende inkluderer lægemiddelomkostninger. Denne tilgang er valgt ud fra en antagelse om, at den eneste effekt, tafamidis har, er at udskyde de behandlingsrelaterede omkostninger for patienterne. Dette er en meget forsimplet tilgang. Omkostningsminimeringsanalyser kan udelukkende forsvares, når man antager, at effekten af to interventioner er ens. Dette er ikke tilfældet i denne analyse, hvor tafamidis har en tydelig effekt på sygdomsprogressionen.
- De sundhedsøkonomiske gevinster ved at ændre progressionsmønstret og udskyde progression fremgår tydeligt af Medicinrådets sundhedsøkonomiske vurdering for Onpattro (patisiran) til behandling af hATTR-PN patienter³, hvor der er anvendt en Markov-model, der estimerer omkostninger baseret på sygdomsstadier. Ydermere beskriver fagudvalget på s. 23 i den kliniske vurdering, at forsinkelse af aktiv sygdom vil medføre tiltagende større forskel på sygdomsforværring. Denne forsinkelse af sygdomsprogression bør inkluderes i den sundhedsøkonomiske model og afrapportering udarbejdet af Medicinrådssekretariatet for at give en retvisende repræsentation af konsekvenserne ved behandling med Vyndaqel (tafamidis), som det også har været tilfældet for tidligere vurderinger af produkter indenfor samme sygdom.
- Under afsnittet om usikkerhed skriver Medicinrådet, at behandlingsvarigheden for tafamidis stor betydning for analysens resultat om end der er stor usikkerhed omkring behandlingsvarigheden. Medicinrådets base case analyse tager udgangspunkt i en behandlingsslængde med tafamidis på 5 år baseret på fagudvalgets skøn, og præsenterer følsomhedsanalyser for behandlingsslængder på 4 og 6 år. Samtidig præsenteres estimater fra et open-label extensionstudie, der demonstrerer gennemsnitlige behandlingsslængder for patienter med Val30Met- og non-Val30Met-mutation på hhv. 5,1 og 3,6 år. Den



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912

gennemsnitlige behandlingsvarighed i det observationelle registerstudie "Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey" (THAOS) var 27,6 måneder for i alt 661 patienter behandlet med tafamidis².

Baseret på den tilgængelige evidens vil vi gerne påpege, at der er betydelig usikkerhed omkring den gennemsnitlige behandlingsvarighed, hvorfor Medicinrådssekretariatets base case må betragtes som den øvre grænse for den gennemsnitlige behandlingsvarighed, og resultatet af analysen bør derfor tolkes med forsigtighed grundet risiko for overestimering af meromkostninger. Anvendes den gennemsnitlige behandlingsvarighed fra THAOS studiet som base case reduceres de inkrementelle omkostninger med 55% fra 4,3 mio. til 1,9 mio.

- I Medicinrådssekretariatets budgetkonsekvensanalyse antages det, at tafamidis vil overtage 100% af markedet i år 1, hvilket må formodes at være et urealistisk estimat, da der ikke er taget højde for alle tilgængelige behandlingsalternativer til patienter med hATTR-PN, herunder Onpatro (patisiran). Resultatet af budgetkonsekvensanalysen bør udelukkende betragtes som et ekstremt scenarie, der medfører overestimerede budgetkonsekvenser. Pfizer opfordrer til, at antagelserne omkring budgetkonsekvensanalysen revideres så disse i højere grad reflekterer den kliniske og økonomiske virkelighed.

Vi vil gerne understrege, at vi står til rådighed for Medicinrådet ift. at levere data og inputs til en revision af Medicinrådssekretariatets model og antagelser til i højere grad at reflektere de kliniske og økonomiske konsekvenser af behandling med Vyndaqel (tafamidis) i dansk praksis.

Afsluttende bemærkning

Patienter med hATTR-PN har meget begrænsede behandlingsmuligheder. Tafamidis er en effektiv behandlingsmulighed med en veldokumenteret mild og håndterbar bivirkningsprofil. Desuden er tafamidis den eneste behandlingsmulighed, som har en let og tilgængelig oral dosering og ikke kræver overvågning. Behandling med tafamidis forsinker sygdomsprogression og medfølgende forværring af handicapgrad, invaliderende symptomer og livskvalitet, og bør derfor tilbydes som en behandlingsmulighed til disse patienter.

På vegne af Pfizer A/S,

Trine Pilgaard
Senior Market Access Manager



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912

Pfizer Danmark

Referencer

1. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2020 Dec 4];405:116424. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X19303569>
2. Huber P, Flynn A, Sultan MB, Li H, Rill D, Ebede B, et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Amyloid* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 4];26(4):203–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iamy20>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende patisiran til arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 4]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/fjwdqh1o/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-patisiran-til-transthyretin-amyloidose-med-polyneuropati-stadie-1-og-2-vers-1-1_adlegacy.pdf

Fra: [Ehm Andersson Galijatovic](#)
Til: [Pilgaard, Trine](#)
Cc: [Karen Kleberg Hansen](#); [Camilla Nybo Holmberg](#)
Emne: SV: Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomiske modelantagelser for tafamidis
Dato: 18. januar 2021 12:06:00
Vedhæftede filer: [image001.png](#)

Kære Trine,

Tak for jeres høringssvar vedrørende Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og den sundhedsøkonomiske afrapportering for tafamidis.

Vi har gennemgået jeres kommentarer til vurderingsrapporten og finder ikke anledning til at ændre den nuværende kategorisering.

Den godkendte vurdering af lægemidlets værdi for tafamidis er offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af jeres kommentarer til den sundhedsøkonomiske afrapportering har sekretariatet tilføjet en følsomhedsanalyse med kortere behandlingsvarighed (2,3 år), som var den gennemsnitlige behandlingslængde i det observationelle registerstudie THAOS.

Jeres betragtninger vedr. valg af sundhedsøkonomiske model indgår i den videre behandling.

Høringssvaret bliver offentliggjort sammen med den endelige anbefaling.

Mh Ehm

Fra: Pilgaard, Trine <Trine.Pilgaard@pfizer.com>
Sendt: 16. december 2020 11:03
Til: Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>; Medicinraadet <medicinraadet@medicinraadet.dk>
Cc: Karen Kleberg Hansen <kkh@medicinraadet.dk>; Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>
Emne: RE: Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomiske modelantagelser for tafamidis

Kære Ehm og Medicinrådet

Tak for tilsendte endelige vurdering og modelantagelser.

Vedhæftet vores endelige høringssvar.

Bedste hilsner,
Trine

From: Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>

Sent: 9. december 2020 18:18

To: Pilgaard, Trine <Trine.Pilgaard@pfizer.com>

Cc: Karen Kleberg Hansen <kkh@medicinraadet.dk>; Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>

Subject: [EXTERNAL] Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomiske modelantagelser for tafamidis

Kære Trine,

Sekretariatet fremsender hermed den endelige vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomiske modelantagelser for tafamidis, som Medicinrådet godkendte på rådsmødet i dag (9. december 2020).

Medicinrådet var enigt med fagudvalgets konklusion om lægemidlets værdi, som derfor svarer til det resultat, I tidligere har haft i høring.

Bemærk, at der er sket ændringer i nogle af beskrivelserne i den sundhedsøkonomiske afrapportering, men ikke en ændring i den valgte tilgang.

Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle høringssvar inden den 16. december.

Mh Ehm

Med venlig hilsen

Ehm Andersson Galijatovic

Sundhedsvidenskabelig Specialkonsulent

Cand.scient, Ph.d.

+45 27 12 45 94

eag@medicinraadet.dk

Medicinrådet

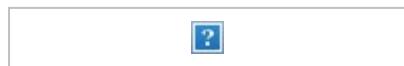
Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Medicinrådets vurdering vedrørende tafamidis til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	98863
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	8
3.1	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose	8
3.1.1	Symptomer	9
3.1.2	Stadieinddeling	9
3.1.3	hATTR i Danmark	10
3.1.4	Diagnosticering	10
3.2	Tafamidis.....	11
3.3	Nuværende behandling	11
4.	Metode.....	12
5.	Resultater	12
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	12
5.1.1	Litteratur	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet	18
5.1.4	Effektestimater og kategorier	18
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	28
6.	Andre overvejelser	28
6.1	Kardiomyopati.....	28
6.2	Opstart og seponering	28
6.2.1	Opstart	28
6.2.2	Seponering	29
6.3	Sammenligning af eksisterende lægemidler	29
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	30
8.	Referencer	31
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	32
10.	Versionslog	34
11.	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	35
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	35
11.2	GRADE	36



12. Bilag 2 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis	38
13. Bilag 3: Litteratursøgning.....	39
13.1 Søgeprotokol.....	39
13.2 Søgeresultater.....	40
13.3 Flowdiagram for litteraturudvælgelse	41

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



1. Medicinrådets konklusion

Medicirådet vurderer, at den samlede værdi af tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 ikke kan kategoriseres jf. Medicinrådets kategorier. Baseret på en klinisk vurdering af lægemidlet, vurderer Medicinrådet vurderer, at tafamidis er et bedre behandlingsalternativ end placebo (ingen behandling), fordi tafamidis kan forsinke sygdomsprogression for nogle patienter og samtidig har en mild og håndterbar bivirkningsprofil.

MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.



MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

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



2. Begreber og forkortelser

Ala	Alanine
ATTRwt:	Vildtype transthyretinmedieret amyloidose
CI:	Konfidensinterval
DNA:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EE:	<i>Efficacy evaluable</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
Gly:	Glycin
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
hATTR:	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRdb:	Hjerterytme med dybe vejrtrækninger
IRR:	Infusionsrelateret reaktion
ITT:	<i>Intention to treat</i>
Leu:	Leucin
mBMI:	Modificeret BMI
Met:	Methionin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mNIS:	modified Neurological Impairment Scale
mRNA:	messenger RNA (ribonucleic acid)
NCS:	Nerveledningsundersøgelse
NIS-LL:	<i>Neurological Impairment Scale Lower limb</i>
Norfolk-QoL-DN:	Norfolk - Quality of Life - Diabetic Neuropathy
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>)
R-ODS:	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>
RR:	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTR:	Transthyretin
Val:	Valin
VDT:	Vibrationsdetekteringstærse



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af tafamidis til behandling af transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet af egen drift har besluttet at vurdere lægemidlet. Beslutningen blev truffet den 23. oktober 2019.

Det kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose

Transthyretin (TTR) er et transportprotein i serum og i cerebrospinalvæsken, som transporterer thyroxin (T4) og retinolbindingsprotein bundet til retinol (vitamin A). Transthyretin produceres hovedsageligt i leveren (ca. 95 %) med en mindre mængde produceret i choroid plexus og retina.

Transthyretinmedieret amyloidose er en sjælden livstruende sygdom, som skyldes aflejring af amyloide fibriller i forskellige væv, hovedsageligt hjertevæv og nervevæv. Sygdommen kan være arveligt betinget (hATTR) eller opstå spontant (kaldet vildtype (ATTRwt) amyloidose), som kun er kendt for at påvirke hjertet. Den arvelige form for transthyretinmedieret amyloidose er yderst sjælden i Danmark, mens den ikkearvelige form, som især ses hos ældre mennesker, er hyppigere forekommende, og kan for 75-90-årige være til stede i op mod ~20.000 patienter.

Denne vurdering vedrører kun den sjældne arvelige form (hATTR).

Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) skyldes forandringer (mutationer) i det gen, som koder for dannelsen af proteinet transthyretin (TTR). Mutationer i TTR-genet fører til en destabilisering af TTR-tetramerdannelsen og dermed fejl i foldningen af proteinet. De misfoldede proteiner danner til sammen fibriller, som aflejres i forskelligt væv, herunder det perifere og centrale nervesystem, hjertet, mave-tarm-systemet, nyrerne og øjnene. Resultatet er celle- og organskade med dertilhørende kliniske symptomer. Selvom genmutationen er medfødt, giver aflejringen af amyloid typisk først symptomer i voksenalderen. Der er set ~150 forskellige mutationer på verdensplan, som kan forårsage sygdommen. hATTR nedarves autosomal dominant, men ikke alle med en mutation vil udvikle tegn på sygdom (nedsat penetrans). Tidspunktet for symptomdebut kan variere fra 25-70 år afhængig af mutationstypen, men kan også variere indenfor samme mutation [1]. De forskellige mutationer er associeret med et spektrum af symptomer. Man har traditionelt opdelt sygdommen i to typer: én type der hyppigst rammer nervebaner og medfører kronisk nervepåvirkning (polyneuropati), også kaldet arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) med polyneuropati, og en anden type der hyppigst rammer hjertet og medfører kardiomyopati, herunder forstørret hjerte og hjertesvigt, også kaldet hATTR med kardiomyopati. Over årene har en øget forståelse



af sygdommen medført, at man nu refererer til én arvelig sygdom med et spektrum af symptomer, idet mange patienter oplever symptomer fra flere organsystemer [2]

3.1.1 Symptomer

Neurologiske symptomer på sygdommen opstår som følge af skade på sensoriske, motoriske og autonome nervefibre, som forværres over tid. Ved skade på de små sensoriske nervefibre klager patienterne klassisk over positive symptomer med brændende, svidende smerter i hænder og fødder eller negative symptomer med tab af sensoriske modaliteter. Ved den kliniske undersøgelse vil man enten finde nedsat sensibilitet for varme/kulde, stik og let berøring eller øget smerte (allodyn eller hyperalgesi) til tryk, stik, varme eller kulde. De sensoriske forstyrrelser kan øge risiko for brand- og ledeskader samt give udtalt dårlig balance. Skader på de små autonome nervefibre kan medføre neurogen ortostatisk hypotension, dvs. at patienten oplever mærkbare blodtryksfald ved overgang fra liggende/siddende til stående stilling. Dette kan medføre følelse af svaghed, kvalme, hovedpine, svimmelhed, sløret syn, slaphed, rystelse, hjertebanken og svækket kognition ved stillingsændring fra liggende til stående stilling. Ved moderat til svær autonom dysfunktion vil patienten besvime i stående stilling, og svimmelhed kan være udtalt i en sådan grad, at patienten ikke kan mobiliseres. Påvirkning af det autonome nervesystem kan i disse patienter også føre til forstoppelse, diarré, impotens, inkontinens, nyreproblemer og ufrivilligt væggtab. Ved involvering af fordøjelseskanalens nerver ses malnutrition. Den autonome dysfunktion er korreleret med øget morbiditet og mortalitet. Motorisk påvirkning (påvirkning af store nervefibre) kan medføre tab af muskelkraft i arme og ben, som medfører nedsat gangfunktion og reduceret evne til at klare daglige aktiviteter.

Amyloidaflejringer i hjertet fører til fortykkelse af ventrikelvæggen og kardiomyopati, som kan føre til hjertesvigt og tidlig død [3,4].

Sygdommens fremadskridende natur og alvorlige symptomer medfører tiltagende nedsat funktion og livskvalitet samt forkortet levetid. Patienter uden sygdomshistorie i familien går ofte 2-3 år fra første symptomer, til diagnosen stilles. Den mediane overlevelse er herefter 6-12 år for de, der præsenterer sig med polyneuropati, og kortere for de der i tillæg har kardiomyopati [3]. Hvad angår overlevelse og symptomer er der betydelig forskel mellem patienter med forskellige mutationer, og også indenfor samme mutation kan der være forskelligheder.

3.1.2 Stadietinddeling

Patienter kan inddeles i Familial Amyloid Polyneuropati (FAP)-stadier, ud fra hvor fremskreden sygdommen er. Patienter i FAP-stadie 0 udviser ingen symptomer på sygdom. Ved FAP-stadie 1 (mild) har patienten symptomer, men er i stand til at gå og klare sig selv. Patienter med FAP-stadie 2 (moderat) er i stand til at bevæge sig rundt med assistance. Ved FAP-stadie 3 (svær) er patienten sengeliggende eller har behov for kørestol [4].



3.1.3 hATTR i Danmark

Fagudvalget beskriver, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. [REDACTED] har early onset p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og [REDACTED] p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, hvoraf [REDACTED]. Sygdommen viser sig ved disse mutationer ved perifer polyneuropati og neurogen autonom dysfunktion. Alle polyneuropatipatienter i [REDACTED] som ved screening samtidig har tegn på neurogen autonom dysfunktion (N = 100), vil i protokolleret forsøg blive gentestet for hATTR TTR-FAP. I alt 35 patienter fra [REDACTED] har p.Leu131Met (også kaldet L111M)-mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati. Disse patienter vil i protokolleret forsøg med opstart september 2020 blive undersøgt for samtidig involvering af de perifere små og store nervefibre. En andel af disse patienter har fået kombineret hjerte- og levertransplantation (~6) eller isoleret levertransplantation (~14). En mindre andel af danske patienter er opstartet behandling med lægemidlet tafamidis.

Antallet af patienter, som kan være kandidater til behandling med nyere lægemidler indenfor indikationen polyneuropati, er usikkert og afhænger af, hvor mange patienter der findes ved screening af polyneuropati- patienter i [REDACTED] og hvor mange med p.Leu131Met-mutationen, der har neurologiske symptomer svarende til FAP-stadie 1 eller 2. Fagudvalget vurderer, at nuværende patienter med Leu131Met-mutationen vil blive udredt for neuropati med henblik på at opstarte behandling med et virksomt lægemiddel, hvis ikke deres sygdom er i bero, f.eks. pga. levertransplantation. Øget fokus på sygdommen pga. nye behandlingsalternativer og genetisk screening af mulige patienter kan medføre øget opsporing og dermed øget incidens. Fagudvalget estimerer, at man måske vil finde én familie mere pr. år ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Dog fandtes ingen nye patienter med hATTR i et nordisk studie ved screening af 155 patienter med idiopatisk småfiberneuropati eller blandet neuropati [5]. Disse patienter havde dog ikke tegn på neurogen autonom dysfunktion.

Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.

3.1.4 Diagnosticering

Diagnosen hATTR-amyloidose stilles på baggrund af DNA-analyse, der viser mutation i TTR-genet. Grundet nedsat penetrans er en positiv gentest ikke ensbetydende med aktiv behandlingskrævende sygdom. Patienter følges på specialafdeling af neurologer for en vurdering af, om patienten har aktiv sygdom. Der laves ved denne vurdering undersøgelser til påvisning af småfiberpolyneuropati, storfiberpolyneuropati og generaliseret autonom dysfunktion. Hermed kan den behandlende læge opfange en evt. udvikling i neuropatien. Når der er aktiv sygdom, kan lægen evt. opstarte behandling. Aktiv sygdom defineres ved karakteristiske kliniske symptomer på hATTR, som beskrevet i afsnittet *symptomer* ovenfor, samt fund af amyloidaflejringer i hudbiopsi, fedtaspirat eller hjertebiopsi. Ved verificerede amyloidaflejringer ved 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid skintigrafi skal man kunne udelukke primær systemisk amyloidose [4]. Småfiberpolyneuropati diagnosticeres ved kliniske symptomer på længdefafhængig polyneuropati og to abnorme af følgende tre: hudbiopsi



(intraepidermal nerve fibre density), svedtest (quantitative sudomotor axon reflex test) og quantitative sensorisk test. Neurogen autonom dysfunktion kan diagnosticeres ved vippelejetest, Valsalva-test og dyb respiration for at vurdere det sympatiske og parasympatiske nervesystem. Skader på de store nervefibre diagnosticeres ved elektroneuronografi (se bilag 2 for en beskrivelse af hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis).

3.2 Tafamidis

Tafamidis er godkendt i 2011 til behandling af hATTR hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning. Tafamidis virker på proteinniveau ved at stabilisere TTR tetramer-formationen og hæmmer derved formationen af amyloide fragmenter. Derfor forventes tafamidis at kunne bremse sygdomsudviklingen [6].

Tafamidis administreres oralt i en blød kapsel 1 gang dagligt. Hver bløde kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af hATTR i Danmark har hidtil primært bestået af lindring af symptomer fra de påvirkede organer. Herunder kan nævnes behandling af neuropatiske smerter, forebyggelse af hjertesvigt, konservativ og medicinsk behandling af neurogen ortostatisk hypotension, behandling for forstoppelse og/eller diarré og erektil dysfunktion og regelmæssig fysioterapi.

Herudover kan hATTR behandles med levertransplantation, hvis der findes en egnet donor, og patienten vurderes at være egnet til at gennemgå denne procedure.

Transplantation af en rask lever medfører, at der ikke længere produceres mutant TTR fra leveren, og aflejringen af fibriller reduceres. I nogle tilfælde kan den påbegyndte aflejring af fibriller dog medføre, at selv vildtype TTR produceret af den raske lever fortsat aflejres med progressiv sygdom til følge [7]. Dannelsen af fibriller i plexus choroideus og retina vil fortsætte. En levertransplantation er et invasivt indgreb, der i sig selv er forbundet med en vis risiko for død og følgesygdomme af den medicin, der gives i forbindelse med transplantationen. Fagudvalget vurderer, at 5-årsoverlevelsen efter transplantation er ca. 85 %, og for hovedparten af patienterne opnås derefter en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningens. Levertransplantation standser oftest progression i sygdommen, men remission af symptomer er sjælden.

Tre lægemidler, patisiran, inotersen og tafamidis er godkendt af EMA til patienter med hATTR med polyneuropati [8–10]. Disse lægemidler sigter mod at bremse sygdomsudviklingen, så patienten kan bevare sin funktion, og livskvalitet og levetiden evt. kan forlænges. For disse behandlinger gælder det, at jo tidligere man starter behandling, jo mere funktion og livskvalitet forventes at kunne bibeholdes.

Patisiran er indiceret til behandling af hATTR hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. Patisiran er godkendt af EMA i 2018. Patisiran er en dobbeltstrenget lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' utranslaterede region af alle muterede og vildtype TTR mRNA. Patisiran



er formuleret som lipidnanopartikler med henblik på at levere siRNA til hepatocytter, hovedkilden til TTR-protein i kredsløbet. Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi) forårsager patisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i serum. Patisiran forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [3]. Patisiran er anbefalet af Medicinrådet. Inotersen er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med hereditær transthyretin amyloidose (hATTR). Inotersen er godkendt af EMA i 2018 og behandles af Medicinrådet sideløbende med denne vurdering af tafamidis. Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl phosphorothioat-antisense-oligonukleotid, der hæmmer produktionen af humant transthyretin (TTR). Inotersen hæmmer ekspressionen af TTR på mRNA-niveau, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i blodet. Inotersen forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [11]. Medicinrådet har endnu ikke taget stilling til anbefaling af inotersen.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende tafamidis til hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Sekretariatet har lavet en litteratursøgning og udvalgt 4 studier med data publiceret i 7 fuldtekstartikler, se bilag 3.

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som er anvendt.

**Tabel 1** Oversigt over studier

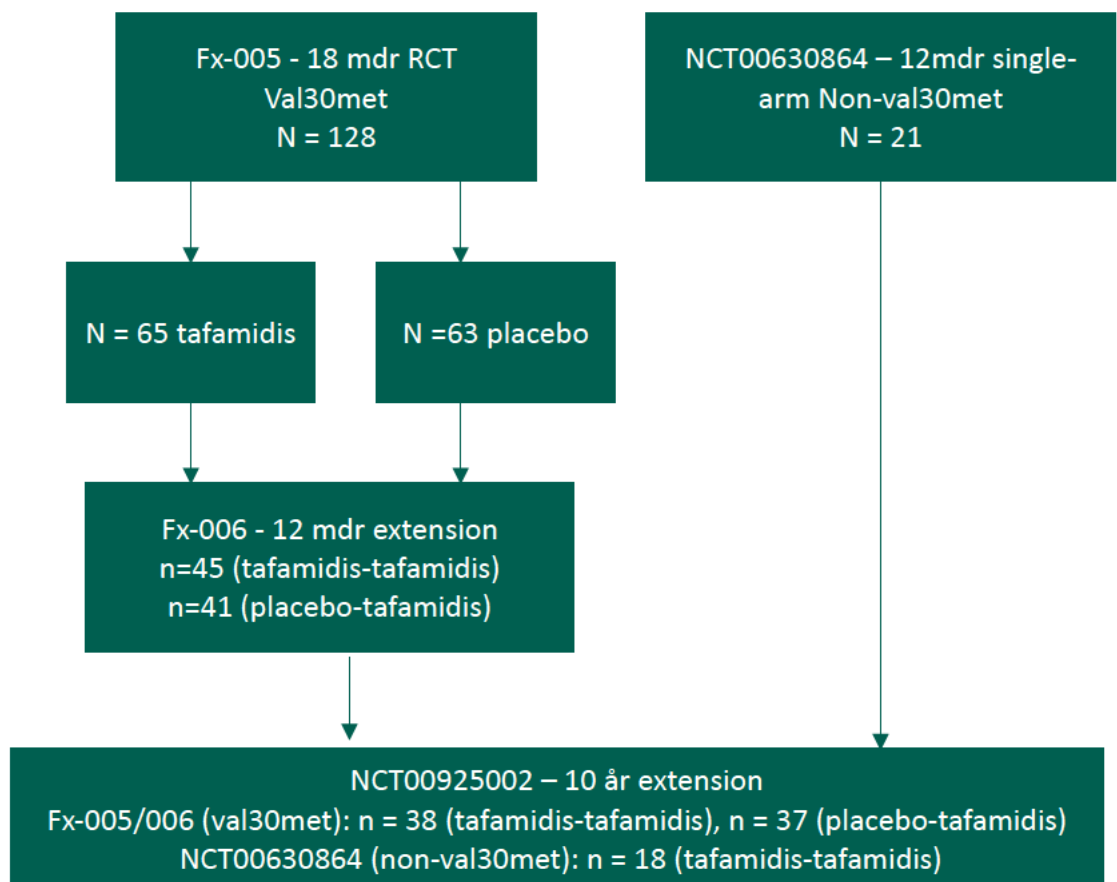
Studienavn /NCT	Population	Intervention	Komparator	Reference	Rapporterede effekt mål
Fx-005	Val30Met	Tafamidis	placebo	Coelho et al. Neurology. (2012) 79:785-92 [12]	NIS-LL, +7, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser
Fx-006	Val30Met	Tafamidis	placebo	Coelho et al. J Neurol. (2013) 260:2802-14 [13]	NIS-LL, +7, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser
NCT00630864	Non-val30met	Tafamidis	Ingen	Merlini et al. J. of Cardiovasc. Trans. Res. (2013) 6:1011–1020 [14]	NIS-LL, +7, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser (TTR-stabilisering)
Fx-005 (NCT00409175)Fx-006 (NCT00791492)	Val30Met	Tafamidis	Placebo	Suhr et al. Neurol Ther (2014) 3:101–112 [15]	mBMI BMI
Fx-005 ekstra analyser	Val30Met	Tafamidis	placebo	Keohane et al. Amyloid, (2017) 24:1,30-36 [16]	Ekstra analyser af NIS-LL, +7, mBMI og Norfolk-QoL
NCT00925002 samlet 10 års extension af fx-005 (og fx-006) NCT00630864	Val30Met og nonval30Met	Tafamidis	Placebo eller ingen komparator	Barroso et al. Amyloid (2017), 24:3, 194-204 [17]	NIS-LL, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser
NCT00925002 samlet 10 års extension af fx-005 (og fx-006) NCT00630864	Val30Met	Tafamidis	Placebo	Merlini et al. Neurol Ther (2020) 9:101-115 [18]	Overlevelse (8,5 år)



Tafamidis er undersøgt i et placebokontrolleret randomiseret studie med Val30Met-patienter (Fx-005) samt et open label enkeltarmsstudie med non-Val30Met-patienter (NCT00630864) efterfulgt af extensionfaser for begge disse studier. Fagudvalget vurderer, at NCT00630864 er relevant at have med, fordi det giver information om effekt og bivirkninger hos non-Val30Met-patienter, som også er de patienter, der kendes i Danmark. Resultater fra NCT00630864 og dennes extensionfase præsenteres separat efter gennemgangen af de udvalgte effektmål.

Patienter, som fortsat var i behandling fra Fx-005, Fx-006 og NCT00630864, er herefter samlet i NCT00925002, som er et 10-årigt open-label extensionstudie.

Nedenfor ses oversigt over studie og patientflow.





Fx-005 og efterfølgende extensionfaser

Data fra Fx-005 er beskrevet i Coelho et al., 2012, Keohane et al., 2012, og Suhr et al., 2014 [12,15,16].

Fx-005 er et fase-IIb RCT-studie i 128 patienter. Studiet inkluderer voksne patienter med dokumenteret Val30Met-mutation og symptomatisk transthyretinmedieret amyloidose bekræftet ved biopsi. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten 20 mg tafamidis eller placebo.

Fx005-studiet består patienter med val30Met-mutation. Alderen er gennemsnitligt 39 år, og patienterne har haft symptomer i median ~ 2 år. Alle patienter har symptomer svarende til FAP stadie 1, som er det tidligste sygdomsstadie, hvor patienten fortsat er gående uden hjælpemidler [12].

I alt fik ~ 20 % af patienterne levertransplantation i løbet af studiet. Levertransplantation er et behandlingstilbud, som tilbydes patienter med bl.a. val30met-mutation, og det var muligt for patienter at være skrevet op til levertransplantation, da studiet begyndte. Dette fører til et forholdsvist stort frafald af patienter grundet levertransplantation, som er ligeligt fordelt i begge arme ($n = 13$ i hver arm) [12]. Der var en numerisk ubalance i baselinekarakteristik, således at patienter i placebogruppen havde højere værdi af NIS-LL, svarende til dårligere neurologisk funktion (gennemsnitlig 11,4 vs. 8,4,). Ligeledes var Norfolk-QoL lidt højere i placebogruppen (gennemsnitlig 30,8 vs. 27,3), og sygdomsvarighed var længere i tafamidisarmen (gennemsnitlig 47 måneder vs. 35 måneder). Ingen forskelle var statistisk signifikante [6].

Fagudvalget vurderer, at patientgruppen i Fx-005 er repræsentativ for patienter med val30met-mutation, men i dansk praksis findes også patienter med andre mutationer, som ikke er undersøgt i randomiseret design.

De primære endepunkter er andelen af NIS-LL responders (ændring på < 2 point) og gennemsnitlig ændring fra baseline på Norfolk-QoL-skalaen. Øvrige effektmål af interesse for denne vurdering er gennemsnitlig ændring neurologisk funktion ved $\sum 7$, $\sum 3$ og mBMI. Studiet inkluderer også en opgørelse over "safety" i form af uønskede hændelser og bivirkninger.

Efter 18 måneder blev studiet forlænget med en 12-måneders open label extensionarm (Fx-006). I extensionfasen får alle patienter 20 mg tafamidis. Omkring 95 % af patienterne, som gennemførte fx-005, fortsatte i fx-006, og dette er velbalanceret mellem placebo eller tafamidis [13]. Patienterne blev herefter samlet med en kohorte af non-Val30Met-patienter (NCT00630864) i NCT00925002, som er et 10-årigt open label extensionstudie [17]. Formålet med extensionfaserne er at følge effekt og sikkerhed af tafamidis længere.

NCT00630864 og efterfølgende extensionfaser

Data fra NCT00630864 er beskrevet i Merlini et al., 2013 [14]. NCT00630864 er et 12-måneders et-armet open-label studie af 20 mg tafamidis i en population af non-Val30Met patienter. Alderen på patienterne var gennemsnit 63 år, og patienterne havde haft symptomer i median 3,8 år. 8 forskellige mutationer er repræsenteret. ~ 60 % af patienterne havde samtidig symptomer på hjertepåvirkning.

Det primære outcome er TTR-stabilisering efter 6 uger. Dette undersøges for at se, om behandling med tafamidis også kan være effektiv i non-val30met-patienter.

Andre endepunkter, der er relevante for denne vurdering, er NIS, NIS-LL, Norfolk-QoL, mBMI, og $\sum 5$ NCS.



Patienterne blev herefter samlet med en kohorte af Val30Met-patienter (Fx-005) i NCT00925002, som er et 10-årigt open label extensionstudie. Omkring 18/21 patienter, som opstartede i NCT00630864, fortsatte i extensionstudiet [17]. Formålet med extensionfasen er at følge effekt og sikkerhed af tafamidis længere.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi datagrundlag, databehandling og analysemetode.

Resultater fra RCT-studiet Fx-005 opgøres kvantitativ og kategoriseres, hvor dette er muligt.

Resultaterne fra Fx-005 er afhængig af måden, data opgøres på, herunder specifikt hvordan man analyserer patienter, som er frafaldet studiet og derfor ikke har data tilgængeligt ved 18 måneder. Levertransplantation er den primære årsag til behandlingsophør. Der er få, der ophører på grund af enten bivirkninger, "protocol violation" eller "withdrawn consent". Det samlede frafald af disse årsager er 5-6 patienter i hver arm.

Analyser er opgjort som ITT, "efficacy evaluable (EE)" og som "observed cases" - i nogle tilfælde med eller uden justering for baselineværdien og ved forsøg på imputation af manglende data. Medicinrådets foretrukne metode er "observed cases", hvor al data, som er tilgængeligt ved de respektive målepunkter, analyseres uden forsøg på imputation, samt at der justeres for baseline, hvis der er forskelle i denne værdi.

Fagudvalget vurderer, at det også er rimeligt at se på analysen "efficacy evaluable", hvor kun data, som er tilgængeligt ved begge målepunkter (f.eks. baseline og 18 måneder), analyseres for at vurdere effekten af tafamidis, fordi frafaldet skyldes en større mængde levertransplantationer, som fordeler sig jævnt mellem armene.

Data fra single-arm NCT00630864 anvendes ikke i kategoriseringen af lægemidlets værdi. Resultaterne fra single-arm NCT00630864 beskrives narrativt i rapporten for at vurdere, hvordan non-val30met-patienter responderer på tafamidisbehandling. NCT00630864 indgik også i EMAs vurdering.

Data fra extensionstudierne anvendes ikke i kategorisering af lægemidlets værdi. Da fagudvalget har ønsket længst mulig opfølgningstid, anvendes data fra extensionstudierne til at perspektivere effekten og sikkerhedsprofilen udover 18 måneder. Resultater fra extensionsstudiet med længst opfølgning beskrives narrativt i rapporten og vil have indflydelse på fagudvalgets kliniske vurderinger.

Nedenunder beskriver vi datagrundlaget for de enkelte effektmål.

1. Overlevelse:

Der er publiceret overlevelsesdata fra *open label extension* ved ~8 års follow-up [18]. Data er opgjort for patienter, som fik tafamidis eller placebo i Fx-005, dvs. i de første 18 måneder, hvorefter alle patienterne fik tafamidis. Fagudvalget vurderer, at dette data pga. det enarmede design igennem størstedelen af studiet og mange tidligere censoreringer er utilstrækkeligt til at vurdere en eventuel effekt af tafamidis på overlevelsen.

2. Neurologisk funktion (mNIS+7: 1) gennemsnitlig ændring, 2) andel patienter der opnår en ændring på ≤ 0 point, gennemsnitlig ændring i COMPASS-3 og mBMI)



- 2.1. **mNIS+7:** Der er ikke målt mNIS+7 i studierne. NIS-LL (lower limb - underekstremiteter) er opgjort i Fx-005. NIS-LL er en del af NIS, som adresserer følesans, reflekser og styrke i benene. Fagudvalget vurderer, at NIS-LL kan anvendes til vurderingen som mål for neurologisk funktion i stedet for mNIS+7. Der er målt på den gennemsnitlige ændring i NIS-LL, og der er udført en analyse for andel patienter, der opnår < 2 point ændring (responders) i stedet for ≤ 0 . Fagudvalget vurderer, at dette data kan anvendes til vurderingen på lige niveau med det efterspurgte. Fagudvalget bemærker, at NIS-LL er en mindre skala (0-88) til sammenligning med mNIS+7 (0-304/346,3), og at der derfor kan forventes numerisk mindre ændringer ved brug af denne skala.

I tillæg til NIS-LL er i Fx-005 målt et neurologisk mål, som forkortes $\Sigma 7$ (summed seven nerver test normal deviate score). $\Sigma 7$ er svarende til +7 delen af NIS+7, og fagudvalget inkluderer den derfor i deres gennemgang. $\Sigma 7$ måler primært storfiberfunktion. På $\Sigma 7$ -skalaen kombineres resultaterne fra fem nerveledningstest (NCS) med vibrationsdetekteringstærsklen (VDT) for storetåen og pulsfrekvensen ved dyb vejtrækning (HRDB).

- 2.2. **COMPASS-31:** COMPASS-31 som mål for autonom funktion er ikke tilgængeligt. Fagudvalget har ikke fundet andet data, der kan anvendes til vurderingen.
- 2.3. **mBMI:** mBMI er målt i studierne og kan anvendes til vurderingen.

3. Livskvalitet (Norfolk QoL-DN: 1) gennemsnitlig ændring, 2) andel der opnår en ændring på ≤ 0 point

Livskvalitet er målt i studierne. Den gennemsnitlige ændring fra baseline er rapporteret og kan anvendes til vurderingen. Der er ikke udført responder analyser.

4. Handikapgrad

Der er ikke målt et direkte mål for handikapgrad i studierne. Fagudvalget har ikke fundet andet data, der kan anvendes til vurderingen.

5. Gangfunktion (10-meters gangtest (10-MWT))

Gangfunktion er ikke målt i studierne. Fagudvalget har ikke fundet andet data, der kan anvendes til vurderingen.

6. Bivirkninger (Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE), Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil)

Bivirkninger er opgjort i studierne og EPAR på den ønskede måde og kan anvendes til vurderingen.



5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Fagudvalget bemærker, at der ikke er data for mange af de efterspurgte effektmål, og der kan derfor ikke laves præcise GRADE-vurderinger for disse effektmål.

Fagudvalget vurderer, at patientgruppen i Fx-005 er repræsentativ for patienter med val30met-mutation, men i dansk praksis findes også patienter med andre mutationer, som ikke er undersøgt i randomiseret design. Der er ikke nedgraderet for indirekthed. Der er nedgraderet for "Risk of Bias" for alle effektmål grundet en større andel af missing data i begge arme samt betydende ubalancer ved baseline.

Der er nedgraderet for inkonsistens for alle effektmål, fordi der kun er ét studie, og man dermed ikke ved, om resultaterne fra dette studie vil være repræsentativt for eventuelle nye studier.

Der er nedgraderet for unøjagtighed for alle effektmål, fordi konfidensintervallet indeholder værdier, der kan lede til forskellige konklusioner.

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

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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



Tabel 2 Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median (6 mdr.)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Neurologisk funktion	Gennemsnitlig ændring i NIS-LL (N/A)	Kritisk	"Observed cases": 3,0 point (0,9; 5,2)	Kan ikke kategoriseres*			Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der opnår en ændring på < 2 point på NIS-LL (10 %-point)		ITT: 15,8 %-point (-0,9; 32,5) EE: 21,9 %-point (1,4; 42,4)	Ingen dokumenteret merværdi	EE: RR = 1,58 (1,00; 2,48)	Merværdi af ukendt størrelse	
	COMPASS-31 (N/A)	Vigtigt	-	Kan ikke kategoriseres			
	mBMI (10 %)	Vigtigt	"Observed cases" 70 kg/m ² *g/l (62,9; 77,0)	Kan ikke kategoriseres**			
Handikapgrad	Gennemsnitlig ændring i Rasch-built Overall Disability Scale (N/A)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres*			Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i Norfolk-QoL (N/A)	Kritisk	EE: 8,8 point (N/A), P = 0,045	Kan ikke kategoriseres*			Kan ikke kategoriseres



Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
	Andel patienter, der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL (10 %-point)		-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	
Gangfunktion	10 meters gangtest (10MWT) (0,1 m/s)	Vigtigt	-	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (5 %-point)	Vigtig	1,3 %-point (-8,4; 11,0)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,16 (0,37; 3,6)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang						
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					
* Der er ingen MKRF. ** Effekt målet er ikke opgjort i overensstemmelse med den fastsatte MKRF for den fulde population. Det kræver data på individniveau.							

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



Overlevelse (kritisk)

Overlevelse er defineret som et kritisk effektmål i protokollen, fordi sygdommen medfører forkortet levetid. Overlevelse vil derfor altid være kritisk at belyse specielt i forhold til at sikre, at behandling med tafamidis ikke er forbundet med en højere dødelighed. Behandling med tafamidis forventes at starte tidligt i patienternes sygdomsforløb, hvor patienterne i gennemsnit lever 9-10 år. Sygdommen progredierer henover mange år, og patienterne forventes derfor ikke at dø indenfor en tidshorisont, som er relevant for et randomiseret registreringsstudie. At undersøge effekten på overlevelse vil kræve en markant længere opfølgningstid i forhold til at belyse effekten på neurologiske funktioner, handicapgrad og livskvalitet.

Overlevelse var ikke et prædefineret effektmål i de studier, der udgør datagrundlaget for vurderingen. Der er få dødsfald i begge arme i Fx-005, som er det eneste komparative randomiserede studie. Der var i alt 5 dødsfald (2 i tafamidisarmen og 3 i placeboarmen), som alle var dødsfald efter levertransplantation [12]. Fagudvalget vurderer, at antallet af events i den randomiserede del af studiet er for få til at vurdere klinisk relevans for dette effektmål. Værdien af tafamidis for effektmålet overlevelse kan ikke kategoriseres.

I open label extensionstudiet, hvor alle patienter fik tafamidis, er der ligeledes få ($n = 3$) faktisk observerede dødsfald [18]. Fagudvalget vurderer, at dette data pga. det enarmede design igennem størstedelen af studiet, få observerede dødsfald og mange tidlige censoreringer er utilstrækkeligt til at vurdere en eventuel effekt af tafamidis på overlevelse.

Neurologisk funktion (kritisk)

Neurologisk funktion er et kritisk effektmål, da målet med behandling er at bremse sygdomsudviklingen, så patienterne bevarer deres neurologiske funktion. Fagudvalget ønskede neurologisk funktion belyst ved mNIS+7 og som supplement hertil COMPASS-31 og mBMI som selvstændige mål for autonom dysfunktion.

mNIS+7

Fagudvalget ønskede at vurdere neurologisk funktion opgjort ved mNIS+7 på to måder: 1) den gennemsnitlige ændring fra baseline mellem tafamidis og placebo og 2) andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i mNIS+7 med en mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point.

I Fx-005 er målt NIS-LL og $\sum 7$, som kan anvendes som alternativ for at vurdere neurologisk funktion. Fagudvalget har ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel for ændringen fra baseline til 18 måneder for disse outcomes.

NIS-LL og $\sum 7$ gennemsnitlig ændring fra baseline til 18 måneder

Den foretrukne analyse er rapporteret i Keohane et al. 2017 for Fx-005-studiet [16]. Patienter i behandling med tafamidis oplever i gennemsnit en forværring på 1,5 point på NIS-LL-skalaen, mens placebogruppen oplever en forværring på 4,5 point. Forskellen i den samlede ændring var 3,0 point (95 % CI 0,9-5,2) [16]. Ved de øvrige analysemetoder (ITT, EE og forsøg på imputation), hvor der ikke justeres for baselineværdi, og hvor patienter der udgår af behandling behandles på alternative måder, ses et tilsvarende billede af effekten [6]. I det kombinerede effektmål NIS-LL + $\sum 7$, hvor



nerveledningsundersøgelser, VDT og HRDB bidrager til skalaen som objektive mål for neurologisk funktion, ses en forskel mellem grupperne på 4,8 points (95 % CI 1,5-8,0 points over 18 måneder [16].

Fagudvalget bemærker, at i Medicinrådets foretrukne analyse af skalaer for neurologisk funktion, er den øvre grænse i konfidensintervallet under 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi. Effektmålet er opgjort efter 18 måneder. For den gennemsnitlige hATTR val30met-patient med aktiv sygdom vurderer fagudvalget, at der henover 18 måneder uden behandling vil være sket en sygdomsprogression i patienternes neurologiske funktion, som er klinisk relevant. Dog kan der i de meget tidlige sygdomsstadier være patienter, som ikke oplever progression indenfor 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at med sygdommens naturhistorie med progressiv forværring over tid er det positivt, at patienter i tafamidisarmen oplever en mindre forværring af de neurologiske parametre på 15 måneder, uagtet hvilken skala det er målt på.

I open label extensionsstudiet efter 12 måneder (fx-006) rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i de efterfølgende 12 måneder. På de neurologiske skalaer NIS-LL og $\sum 7$ ses der henover 18 måneder og de efterfølgende 12 måneder samme månedlige progressionsrate. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i Fx-006, opnåede ligeledes en forsinkelse af sygdomsprogression efter dette skift, og deres månedlige progressionsrate for NIS-LL og $\sum 7$ var i de 12 månedr i Fx-006 tilsvarende til patienter, som var behandlet med tafamidis i Fx-005 [13].

Ved længst mulig opfølgningstid rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i op til 66 måneder (5,5 år, 18 måneder i Fx-005 + 48 måneder i open label) [17]. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i open label-delen, opnåede ligeledes en forsinkelse af sygdomsprogression efter dette skift. Disse patienter, som får tafamidis med 18 måneders forsinkelse, opnår dog ikke et NIS-LL-resultat på niveau med patienter, som opstartede i tafamidis i Fx-005, og den adskillelse, der observeres mellem grupperne ved 18 måneder, er der fortsat efter 66 måneder, ~84-89 % af patienter, som opstartede i extensiondelen, havde data ved 66 måneder [17].

Ud fra data i Barroso et al. [17] kan man se, at gennemsnitlig sygdomsprogression henover 5,5 år ikke kan forhindres helt, men at sygdomsudviklingen bliver reduceret ved behandling med tafamidis, hvilket fagudvalget vurderer er af betydelig værdi for patienterne. Fagudvalget vurderer desuden, at behandling med tafamidis ikke ser ud til at kunne reversere nerveskader.

Andelen af patienter der oplevede en ændring på < 2 i NIS-LL

Andelen af patienter, der oplevede en ændring på < 2 i NIS-LL, er opgjort ved to analyser; ITT-analyse, hvor patienter som udgår (f.eks. pga. levertransplantation), tælles som "failures", og ved "efficacy evaluable" (EE)-analyse, hvor kun patienter med data tilgængeligt ved begge måletidspunkter analyseres [12].

Ved den mest konservative ITT-analyse ses responsrater på hhv. 45,3 % med tafamidis vs. 29,5 % ved placebo, hvilket giver en absolut risikoreduktion på 15,8 %-point (-0,9; 32,5). Ved EE-analysen ses responsrate på 60,0 % med tafamidis vs. 38,1 % med placebo. Denne forskel er statistisk signifikant og giver en absolut risikoreduktion på 21,9 %-point



(1,4; 42,4) [12]. Forskellene er ved begge analysemetoder klinisk relevant, da punktestimatet ligger over MKRF på 10 %-point. Men da den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 end på halvdelen af MKRF (5 %-point), er punktestimatet forbundet med usikkerhed, og tafamidis har derfor *ingen dokumenteret merværdi* for dette deleffekt mål.

COMPASS-31

Fagudvalget ønskede som supplement til mNIS+7 at belyse autonom dysfunktion ved den gennemsnitlige ændring fra baseline målt med værktøjet COMPASS-31. Der var ingen data for dette deleffekt mål.

mBMI

Fagudvalget ønskede neurologisk funktion belyst ved mBMI, hvilket belyser patienternes ernæringsstatus som et mål for autonom dysfunktion. Fagudvalget definerede en ændring i mBMI på 10 % som værende klinisk relevant. mBMI måles som vægt i kg/m^2 ganget med albumin i g/liter . Lavere niveauer indikerer forværring.

I Coelho et al., 2012, rapporteres mBMI ved analysen "observed cases" uden justering for baseline [12]. Ved baseline har patienter et mBMI på $\sim 1000 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$. Ved behandling med tafamidis øges mBMI fra baseline med $39,3 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$, mens placebogruppen oplever en forværring på $33,8 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$. Forskellen mellem grupperne er statistisk signifikant, $p = 0,0001$. Forskellen mellem grupperne er i størrelsesordenen $\sim 70 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$, men dette kan ikke sammenlignes med den mindste klinisk relevante forskel på 10 %, da det ikke er beregnet med data på individniveau [12].

Data på mBMI er også rapporteret i Suhr et al., 2014 [15]. Der er tale om data for en selekteret population, som er de patienter, der går videre i Fx-006, hvori der er et begrænset frafald af patienter. Det begrænsede frafald i Fx-006 betyder, at data kan anvendes, som hvis det var data på individniveau. I Suhr et al., 2014, rapporteres data, som er sammenligneligt med resultater fra den primære analyse. I gruppen af patienter, der blev behandlet med tafamidis, steg mBMI med $37 \pm 16 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$ i løbet af studiets første 18 måneder. I placebogruppen faldt mBMI med $33 \pm 14 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$. Forskellen er $70 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$ (62,9-77,0) [15]. Denne forskel kan ikke kategoriseres, da der er tale om en selekteret population.

Fagudvalget bemærker, at den nedre grænse i konfidensintervallet er over 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienter i tafamidisarmen ikke oplever forværring i mBMI som mål for deres ernæringsstatus og autonom dysfunktion, mens patienter i placeboarmen i overensstemmelse med sygdommens naturhistorie oplever en forværring.

Det rapporteres i open label extensionsstudiet (fx-006), at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i de efterfølgende 12 måneder, idet deres niveau for mBMI lå relativt stabilt omkring niveauet ved baseline [15]. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i Fx-006, opnåede en markant ændring i mBMI efter skiftet til tafamidis. Hvor de i de første 18 måneder havde oplevet en forværring, opnåede de efter skiftet en forbedring, således at gruppen i gennemsnit var tilbage over udgangspunktet [12,15].

Ved længst mulig opfølgningstid rapporteres det, at patienter fortsatte med at have gavn af behandling i op til 66 måneder (5,5 år, 18 måneder i Fx-005 + 48 måneder i open label), idet deres niveau for mBMI lå relativt stabilt omkring niveauet ved baseline [17].



Ud fra data i Barroso et al., 2017 kan man se, at gennemsnitlig enterisk autonom sygdomsprogression målt ved mBMI henover 5,5 år næsten kan forhindres helt over den tidsperiode, det er målt i [17].

Samlet vurdering af neurologisk funktion

Behandling med tafamidis kan samlet set ikke kategoriseres vedr. neurologisk funktion. Fagudvalget lægger vægt på, at tafamidis kan reducere sygdomsprogressionen. Fagudvalget beskriver, at for neurologiske funktionsmål vil patienter med hATTR i aktiv sygdom ofte opleve forværring over 18 måneder, og at forværringer indenfor denne tidsramme oftest vil være klinisk betydende. Herudover vil der, som sygdommen skrider frem, fortsat være tiltagende progression efter 18 måneder, således at man ved længere opfølgningstid ville kunne forvente, at forskellen mellem armene ville blive tiltagende større. Hvis man kan forsinke denne proces, vil det være betydende for patienten, også selvom man ikke helt kan forhindre sygdomsprogressionen. Fagudvalget vurderer, at effekten, der ses på mBMI, er særlig betydende for patienterne, da især den enteriske autonome dysfunktion, som kan føre til vedvarende diarré, er særligt problematisk for patienters livskvalitet og sociale funktion.

Livskvalitet (kritisk)

Fagudvalget ønskede det kritiske effektmål livskvalitet belyst med værktøjet Norfolk-QoL-DN på to måder: 1) den gennemsnitlige ændring fra baseline mellem tafamidis og placebo og 2) andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i Norfolk-QoL-DN.

Gennemsnitlig ændring på Norfolk-QoL-DN-skalaen

Ændring fra baseline til 18 måneder på Norfolk-QoL-skalaen er opgjort som ITT, observed cases og EE- analyser i Coelho et al., 2012 [12].

Ved alle disse analyser kan det observeres, at patienter i placebogruppen oplever forværring af deres livskvalitet fra baseline, mens patienter i tafamidisarmen oplever en mindre forværring eller ingen ændring fra baseline. Alle analyser viser samme billede af effekt, men forskellen mellem de to grupper er ikke signifikant ved ITT-analysen og ved analysen af "observed cases". Ved EE-analysen, hvor kun patienter, som har data ved begge målepunkter, analyseres, er forskellen signifikant ($P = 0,045$) og er på 8,8 point [12].

Effektmålet er opgjort efter 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at for den gennemsnitlige hATTR val30met- patient med aktiv sygdom vil der henover 18 måneder uden behandling være sket en forværring af livskvalitet. Dog kan der i de meget tidlige sygdomsstadier være patienter, som ikke oplever progression indenfor 18 måneder og dermed heller ikke får en stor påvirkning af deres livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at med sygdommens naturhistorie med progressiv forværring over tid er det positivt, at patienter i tafamidisarmen oplever en mindre forværring eller ingen ændring af deres livskvalitet henover 18 måneder.

I open label extensionsstudiet efter 12 måneder (fx-006) rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i de efterfølgende 12 måneder [13]. Efter 30 måneder består analysen kun af patienter, som gik videre i open label extensionstudiet (fx-006), og der kan derfor være tale om en selekteret gruppe, som har haft gavn af behandling og/eller patienter, som af forskellige



årsager ikke har fået levertransplantation. I analysen kan det observeres, at patienter, som fik tafamidis i alle 30 måneder, fuldstændig bevarede deres livskvalitet fra baseline til 30 måneder. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i Fx-006, havde i de første 18 måneder oplevet en forværret livskvalitet, men efter skift til tafamidis var deres livskvalitet stabiliseret henover de følgende 12 måneder [13].

Ved længst mulig opfølgningstid rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i op til 66 måneder (5,5 år, 18 måneder i Fx-005 + 48 måneder i open label), idet der kun ses en ikkestatistisk signifikant forværring fra baseline til 66 måneder på ~ 4 point $[-4,1; 12,0]$ [17].

Fagudvalget vurderer, at i forhold til den forværring, man observerer i placebogruppen efter 18 måneder, var livskvaliteten fra 18-66 måneder relativt stabil. Der var dog tegn på en anelse forværring over tid, hvilket tyder på, at sygdomsforværring kan forsinkes, men evt. ikke helt undgås henover mange år.

Andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i Norfolk-QoL-DN

Der er ikke udført responder-analyser på Norfolk-QoL-DN.

Samlet vurdering af livskvalitet

Behandling med tafamidis kan samlet set ikke kategoriseres vedr. livskvalitet.

Fagudvalget lægger vægt på, at data viser, at patienter i behandling med tafamidis kan bevare livskvaliteten. Fagudvalget beskriver, at patienter med hATTR i aktiv sygdom ofte oplever forværring over 18 måneder, og at forværringer indenfor denne tidsramme oftest vil være klinisk betydende, også for patienternes livskvalitet. Herudover vil der, som sygdommen skrider frem, fortsat være tiltagende progression efter 18 måneder, således at man ved længere opfølgningstid ville kunne forvente, at forskellen mellem armene ville blive tiltagende større. Hvis man kan forsinke denne proces, vil det være betydende for patienten, også selvom man ikke helt kan forhindre sygdomsprogressionen. Fagudvalget vurderer, at det er særligt positivt, at tafamidis for nogle patienter kan bevare den livskvalitet, de havde ved baseline i helt op til ~ 5 år. Efter ~ 5 år ville man have forventet betydende nedsat livskvalitet for disse patienter uden behandling.

Handikapgrad (kritisk)

Efter protokollens godkendelse blev fagudvalget opmærksomme på, at det vil være kritisk vigtigt at vurdere, hvordan patientens handikapgrad bliver påvirket af behandling med tafamidis.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er data i EPAR eller publicerede studier, der direkte måler handikapgraden, f.eks. ved brug af R-ODS-skalaen eller lignende skalaer. Effektmålet kan ikke kategoriseres.

Gangfunktion (vigtig)

Gangfunktion er ikke målt med 10-meters gangtest eller anden objektiv gangtest. Effektmålet kan ikke kategoriseres.



Bivirkninger (vigtig)

Fagudvalget ønskede at vurdere det vigtige effektmål bivirkninger ved en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen og ved forskellen på andelen af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse (SAE).

Andel der oplever ≥ 1 SAE

I tafamidisarmen over 18 måneder oplevede 9,2 % af patienterne ≥ 1 SAE, mens det gjaldt for 7,9 % i placeboarmen [12]. Baseret på den relative forskel kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres, da konfidensintervallet indeholder værdier, der kan lede til både negative og positive konklusioner (RR 1,16 (0,37; 3,6)).

Den absolutte forskel er 1,3 %-point (-8,4; 11,0). Punkttestimatet afspejler ikke en klinisk relevant effekt. Den øvre grænse i konfidensintervallet er ikke tættere på den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point end på 0 (ingen forskel), derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

De samlede kliniske data stammer fra 127 patienter med ATTR-PN, som fik 20 mg tafamidismeglumin dagligt i gennemsnitligt 538 dage (fra 15-994 dage) [6]. Der er få bivirkninger, og sværhedsgraden af bivirkningerne er generelt milde til moderate. I Fx-005 forekom følgende uønskede hændelser oftere i tafamidisgruppen sammenlignet med placebo, diarré (26,2 % mod 17,5 %), urinvejsinfektioner (23,1 % versus 12,7 %), smerter i ekstremiteterne (16,9 % versus 9,5 %), øvre mavesmerter (12,3 % versus 3,2 %), myalgi (7,7 % versus 3,2 %) og vaginale infektioner (6,2 % mod 1,6 %) [6]. Urinvejsinfektion, opkastning og fald var de eneste SAE's, der blev rapporteret hos mere end én patient behandlet med tafamidis. Hvert af de alvorlige tilfælde af urinvejsinfektion forekom hos patienter med allerede eksisterende risikofaktorer for infektion [6].

I studie Fx-005 ophørte i alt syv (5,5 %) patienter med behandlingen på grund af en uønsket hændelse, fire (6,2 %) tafamidisbehandlede patienter og tre (4,8 %) placebobehandlede patienter. Hændelser, der førte til seponering for de tafamidisbehandlede patienter, omfattede diarré, kvalme, graviditet og urticaria. Hændelser, der førte til seponering for placebobehandlede patienter, omfattede amyloidose, kvalme, træthed og paræstesi (begge hos én patient) [6]. Ingen patienter ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser i studie Fx-006 [6]. Bivirkningerne var generelt milde til moderate i sværhedsgrad og bestod hovedsageligt af infektioner, diarré, øvre mavesmerter, hovedpine, smerter i ekstremiteterne og opkastning. Fagudvalget vurderer, at disse bivirkninger kan være meget generende for patienten, men at de sjældent er alvorlige. I dette tilfælde ser det ikke ud til at føre til øget behandlingsophør, hvilket kan betyde, at de enten er forbigående eller at de hovedsageligt forekommer i mild grad og kan tolereres af patienten.

Samlet vurdering af bivirkninger

Den samlede værdi for effektmålet bivirkninger kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen er mild og håndterbar.



Resultater fra NCT00630864 og dennes extensionfase

Resultaterne fra single-arm NCT00630864 anvendes ikke direkte i kategoriseringen, men beskrives i dette afsnit for at vurdere, hvordan non-val30met-patienter responderer på tafamidisbehandling. NCT00630864 indgik også i EMAs vurdering [6].

NCT00630864 er et singlearmstudie af non-val30met-patienter, som har det primære formål at undersøge, om tafamidis kan stabilisere transthyretinprotein i patienter med andre mutationer en val30met. I studiet indgik 21 patienter med 8 forskellige mutationer. Generelt set har non-Val30Met-patienter en større grad af hjertepåvirkning (kardiomyopati) end Val30Met-mutationer og patienterne er typisk ældre med lavere overlevelseshastigheder [14].

Efter 6 uger var der data for 19 ud af 21 patienter, og der var opnået TTR-stabilisering i 18 af disse patienter. Denne stabilisering var bibeholdt efter hhv. 6 og 12 måneder, hvor der fortsat var TTR-stabilisering hos alle patienter med data tilgængeligt (hhv. 18 og 17 patienter) [14]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at tafamidis kan stabilisere TTR-protein i andre mutationstyper end val30met. Til sammenligning med patienter i Fx-005 er disse patienter > 20 år ældre og har haft symptomer på sygdommen i længere tid inden studieopstart. ~60 har hjertepåvirkning.

Resultater for ændringen i effektparametre fra baseline til 12 måneder er rapporteret i Merlini et al., 2013 [14]. Der ses efter 12 måneder en anelse forværring fra baseline til 12 måneder på neurologisk funktion ved NIS-LL og NIS. Gruppen ændrer sig med 2,7 point på NIS-LL fra baseline til 12 måneder [14]. Til sammenligning er ændringen for val30met-patienter i fx-005 med tafamidisbehandling 2,8 på NIS-LL over 18 måneder og 5,8 med placebo over 18 måneder [12].

Efter 12 måneders behandling ses ingen ændring i livskvalitet og mBMI for non-val30met-patienter i NCT00630864 [14].

Ved længst mulig opfølgningstid ses det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i NCT00630864, og som fortsatte i extensionstudiet (i alt 48 måneder), oplever en forværring i alle sygdomsparametre over tid [17]. Denne forværring er større, end hvad der blev observeret for val30met-patienter over en tilsvarende tidshorisont. Data tyder på, at sygdomsudvikling ikke helt kan undgås for disse patienter over mange år. Der er ikke mulighed for at sammenligne effekten med og uden tafamidis for gruppen af non-val30met patienter. Fortolkningen af data vanskeliggøres af, at der mangler en placeboarm.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for non-val30met-patienter tyder på, at disse patienter har gavn af tafamidisbehandling på tilsvarende vis som val30met-patienter i de første 12 måneder. Fagudvalget lægger vægt på, at der ses TTR-stabilisering af næsten alle patienter, samtidig med at data på NIS-LL, livskvalitet og mBMI indenfor 12 måneder er tilsvarende det, som observeres hos tafamidisbehandlede patienter i Fx-005.

Fagudvalget vurderer, at tafamidis ser ud til at kunne forsinke sygdomsprogression i den første tid efter behandlingsopstart, også for non-val30met-patienter, men at sygdomsprogression langt fra kan forhindres for disse patienter. Fagudvalget vurderer, at vil det være betydende for patienten, hvis man kan forsinke sygdomsprogression, også selvom man ikke helt kan undgå sygdomsprogressionen, også hvad angår patienter, som har mere fremskreden sygdom og en dårligere prognose ved opstart.



5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 ikke kan kategoriseres.

Samlet set vurderer fagudvalget, at tafamidis er et bedre behandlingsalternativ end placebo, fordi tafamidis kan forsinke sygdomsprogression for patienterne. Fagudvalget vurderer, at for val30met-patienter kan tafamidisbehandling medføre bevaret livskvalitet og neurologisk funktion sammenlignet med ingen behandling. Denne effekt kan ses helt op til ~5 år for en rimelig andel af patienterne. Effekten ses både, når man sammenligner patienter, som får tafamidis, med patienter som får placebo i RCT-design, og også når man skifter patienter fra placebo til tafamidis i extensionstudiet. Fagudvalget vurderer, at der ligeledes ses forsinket sygdomsprogression i det første år for non-val30met-patienter, og at denne er klinisk betydende for patienterne. Fagudvalget vurderer, at vil det være klinisk betydende for patienten, hvis man kan forsinke sygdomsprogression, også selvom man ikke helt kan undgå progression over en længere årrække.

Data er forbundet med usikkerhed, idet mange patienter i Fx-005 udgår af behandling for at få levertransplantation, samt at non-val30met-patienter kun er undersøgt i ikkekontrolleret design.

Tafamidis er peroral behandling og har en mild og håndterbar bivirkningsprofil.

Tafamidisbehandling er derfor forbundet med få gener og risici for patienterne.

6. Andre overvejelser

6.1 Kardiomyopati

Patienter med hATTR med polyneuropati kan også have kardiomyopati på grund af amyloidaflejringer i hjertet. Hjertemanifestationer af sygdommen inkluderer arytmier, hjertesvigt og pludselig hjertedød. I hvilken grad polyneuropati eller kardiomyopati er til stede, afhænger blandt andet af den genetiske mutation.

I vurderingen af tafamidis til hATTR med polyneuropati anser fagudvalget kardiomyopati for et mindre vigtigt effektmål, da indikationen omfatter patienter med polyneuropati. Derfor er effektmålene fokuserede på dette. Evt. rapporterede resultater for kardiomyopati anses derfor for at være eksplorative og hypotesegenererende.

6.2 Opstart og seponering

6.2.1 Opstart

Diagnose af hATTR kræver en positiv genetisk test for sygdomsforårsagende mutationer i TTR-genet. Da sygdommen ved nogle mutationer har reduceret penetrans, forudsætter opstart af behandling med tafamidis også en biopsi, hvori der ses TTR-aflejringer i væv



samt symptomer på polyneuropati. Bilag 2 viser en beskrivelse af, hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis.

Ved første sikre sygdomstegn bør behandlingen opstartes. Dette er generelt for hATTR og skyldes, at ingen behandlinger forventes at kunne reversere symptomer, men derimod sigter mod at mindske/undgå sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt at påbegynde behandlingen hurtigt for at bevare mest mulig neurologisk funktion og livskvalitet. Fagudvalget beskriver, at der hos patienten ofte vil være en periode med milde sygdomstegn. Sikre sygdomstegn er primært forværring af de første symptomer over tid. De mest typiske tidlige symptomer er tegn på polyneuropati, ortostatisk intolerance, mavegener og erektil dysfunktion.

I Danmark findes [redacted] med mutation p.Leu131Met (også kaldet L111M), som primært giver kardiomyopati. Patienter med den danske mutation opskrives til levertransplantation ved tidlige tegn på kardiomyopati. Der er imidlertid ofte en venteperiode på omkring 6 måneder til transplantation, og i denne periode kan effektiv medicinsk behandling være gavnlig i forhold til at undgå eller formindske sygdomsprogression. Fagudvalget kan ud fra nuværende datagrundlag ikke vurdere, om tafamidis vil kunne erstatte en levertransplantation i nogle patienter.

Studier har undersøgt tafamidis for patienter i FAP-sygdomsstadie 1, men inkluderede ikke patienter i FAP-stadie 2 og 3. Tafamidis' effekt er derfor ikke påvist i patienter med FAP-stadie 2 og 3 og bør som udgangspunkt ikke anvendes i disse grupper. Fagudvalget vurderer herudover, at ved svære symptomer kan patientens livskvalitet og almentilstand være påvirket i sådan grad, at det ikke er hensigtsmæssigt at opstarte behandling, da symptomerne forventeligt ikke er reversible.

6.2.2 Seponering

Tegn på sygdomsprogression vurderes hver 6. måned, og patienterne følges ved undersøgelser beskrevet i bilag 2. Da tafamidis forventes at kunne reducere sygdomsprogression og ikke nødvendigvis helt stoppe progression over en længere periode, kan der for nogle patienter forventes nogen sygdomsprogression henover tid, uden at dette nødvendigvis bør lede til seponering af lægemidlet. Vurdering af, om lægemidlet har tilstrækkelig effekt, beror på en klinisk vurdering, hvori der også bør tages hensyn til den forventede progression i forskellige sygdomsstadier og indenfor den pågældende mutationstype.

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

6.3 Sammenligning af eksisterende lægemidler

Medicinerådet har vurderet værdien af de tre lægemidler patisiran, inotersen og tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med hATTR-amyloidose med polyneuropati. Patisiran er anbefalet af Medicinerådet, mens der endnu ikke er truffet beslutning vedr. inotersen. Tafamidis' indikation spænder kun over polyneuropati stadie 1, så ikke alle patienter, som er kandidater til inotersen og patisiran, vil være kandidater til tafamidis. Som beskrevet i protokollerne for patisiran, inotersen og tafamidis til hATTR-PN vil



fagudvalget og sekretariatet foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler. Sammenligningen afventer, til alle 3 lægemidler har været igennem en vurdering i Medicinrådet.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

1. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. GeneReviews®. 1993.
2. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis: A “Zebra” of Many Stripes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):173–5.
3. EMA. Onpattro: EPAR - Public assesment report. 2018.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
5. Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, Tynnismaa H, et al. Screening for Fabry disease and Hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small-fiber and mixed neuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):354–7.
6. European Medicines Agency (EMA). Vyndaqel: EPAR - public assessment report. 2011.
7. Ihse E, Suhr OB, Hellman U, Westermarck P. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(2):171–80.
8. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Tegsedi. 2018.
9. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Onpattro. 2018.
10. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Vyndaqel. 2011.
11. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report. 2018.
12. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785–92.
13. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.
14. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):1011–20.
15. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B-G. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):101–12.
16. Keohane D, Schwartz J, Gundapaneni B, Stewart M, Amass L. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial. *Amyloid*. 2017;24(1):30–6.
17. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017;24(3):194–204.
18. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebede B. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther*. 2020;9(1):105–15.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Redi Pecini <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Claus Holst-Hansen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Ølholm Vase <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
<i>Afventer nyudpegnings</i>	Region Syddanmark
Hanne Elming <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Kasper Rossing <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Hilde Omestad <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Claus Stage <i>Speciallæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Johannes Jakobsen <i>Professor</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Anette Torvin Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Søren Fanø <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Peter Ott <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi



Jens Michael Hertz
Professor, overlæge

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Astrid Juhl Terkelsen
Speciallæge i Neurologi

Inviteret af formanden

Birthe Byskov Holm
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
--	-------------------

Karen Rudolf <i>Forsknings- og udviklingsterapeut, ambulatorieleder</i>	Inviteret af formanden
--	------------------------

Martin Busk <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
--------------------------------	-------------------

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table 3 Vurdering af risiko for bias Fx-005

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Der er ubalancer ved baseline
Effekt af tildeling til intervention	Lav	
Manglende data for effektmål	Høj	Der mangler data for en forholdsvis stor andel af patienter, da patienterne udgår hovedsageligt grundet levertransplantation
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Data er opgjort ved mange analysemetoder hvoraf ikke alle er prædefineret
Overordnet risiko for bias	Høj	Ubalancer ved baseline og manglende data medfører høj risiko for bias

11.2 GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – tafamidis til behandling af arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati

Tabel 4 GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Antal studier	Studiedesign	Kvalitetsvurdering					Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
		Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	tafamidis	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
0												KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i NIS-LL												
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	60	57	-	3,0 point (0,9; 5,2)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Neurologisk funktion, andel patienter, der opnår ændring < 2 i NIS-LL score (%)												
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	EE: 45	EE: 42	EE: RR: 1,58 [1,00; 2,48]	ITT: 15,8 %-point (-0,9; 32,5) EE: 21,9 %-point (1,4; 42,4)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i COMPASS-31												
0												VIGTIGT
Neurologisk funktion, ændring i mBMI												
1	RCT										"Observed cases"	VIGTIGT



Antal studier	Studiedesign	Kvalitetsvurdering					Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt	
		Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	tafamidis	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut			
										70 kg/m ² *g/l (62,9; 77,0)			
Handikapgrad, gennemsnitlig ændring i R-ODS													
												0	KRITISK
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring i Norfolk QoL													
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	EE: 45	EE: 42	-	EE: 8,8 point [N/A], P = 0,045	⊕○○○ MEGET LAV		KRITISK
Livskvalitet, andel der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL (%)													
												0	KRITISK
Gangfunktion, gennemsnitlig ændring i 10 minutters gangst (m/s)													
												0	VIGTIGT
Bivirkninger, andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (%)													
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	65	63	RR 1,16 [0,37; 3,6]	1,3 %-point [-8,4; 11,0]	⊕○○○ MEGET LAV		VIGTIGT

CI: Konfidensinterval; HR: hazard ratio; RR: relativ risiko.

a. Der er nedgraderet for risiko for bias primært grundet missing data og ubalancer ved baseline.

b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.

c. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes to niveauer for unøjagtighed.



12. Bilag 2 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis

Ved aktiv sygdom ses patienten ambulant hver 6. måned og ved telefonkonsultation, hvis patienten oplever fornyede symptomer. Der laves neurologisk undersøgelse, som vurderer de store nervefibre (kraft, dybe reflekser, vibrationssans og positionssans) samt de små nervefibre (kulde og stik).

Kraftundersøgelse ved MRC-skala 0-5 (Medical Research Council) foretages svarende til kranienerver og nakkemusculatur ved bulbær involvering og svarende til følgende led: skulder (abduktion), albue (fleksion/ekstension), håndled (fleksion/ekstension), fingerekstension, fingerspredning, hofte (ekstension/fleksion), knæ (ekstension/fleksion), fodled (dorsal/plantar fleksion) og 1. tå (ekstension/fleksion). Denne undersøgelse svarer stort set til NIS-muscle weakness, som dog anvender en score fra 0-4. I praksis fokuseres på de områder på kroppen, som er relevant for den enkelte patient for at undersøge, om der er opstået sygdomsprogression. Reflekser testes svarende til biceps, triceps, brachioradialis, patella og achilles. Dette stemmer overens med NIS-reflekser.

Positionssans og vibrationssans testes svarende til 1. tå og 1. finger bilateralt. Er der affektion, testes proksimalt, jævnfør vanlig praksis. Sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter. Vibrationssans og proprioceptiv sans undersøges svarende til 1. finger og 1. tå.

Hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) foretages undersøgelse for neurogen autonom dysfunktion ved dyb respiration (vagus) og vippelejetest (postural hypotension), Valsalva-test og 24 timers blodtryk (adrenerg funktion). Dyb respiration indgår i mNIS+7^{inotersen}, og postural hypotension indgår i mNIS+7^{patisiran}.

Småfiberpolyneuropati undersøges hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) ved sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter samt ved svedtest. Hudbiopsi (intraepidermal nervefibertæthed) foretages første gang.

Alle patienter får ved diagnosetidspunktet lavet en nerveledningstest til vurdering af storfiberfunktionen. Ved tegn på klinisk sygdomsprogression svarende til de store nervefibre gentages den elektrofysiologiske nerveledningstest. Da denne undersøgelse er smertefuld for patienten, laves den kun ved kliniske tegn til sygdomsprogression. Den elektrofysiologiske test involverer ofte langt flere nerver end nerveledningstesten ved mNIS+7.

Da en autonom dysfunktion også kan give gastrointestinale og urologiske symptomer, henvises patienterne efter behov til gastroenterologisk afdeling og urologisk afdeling. Tegn til urologisk progression vurderes ved eGFR.

Da sygdommen også kan give aflejring i hjertet og retina, følges patienterne på kardiologisk afdeling og på øjenafdelingen. Tegn på kardiell progression vurderes ved pro-BNP.

Alle de undersøgelser, der er skitseret ovenfor, bliver lavet og er essentielle for opfølgning af disse patienter. De bliver også undersøgt i forskningsregi som beskrevet nedenfor, og disse undersøgelser, herunder QST som også indgår i mNIS+7, er mindre vigtige.

I Århus indtastes alle nydiagnosticerede patienter i forskningsdatabase for småfiberpolyneuropati og har derfor i forskningsregi fået lavet basisundersøgelse med kvantitativ sensorisk test (QST) efter den tyske protokol, corneal confocal mikroskopi, sudoskan, smertemapping, COMPASS-31 spørgeskema til vurdering af autonom dysfunktion og UENS til vurdering af småfiberfunktion.



13. Bilag 3: Litteratursøgning

13.1 Søgeprotokol

Tabel 5 Søgeprotokol

Søgeprofil	Termer for indikationen bliver kombineret det generiske navn og handelsnavnet for interventionen. Dertil er anvendt filter til identifikation af randomiserede kontrollerede kliniske studier.
Søgestrategi	Der er søgt i databaserne MEDLINE og CENTRAL. For MEDLINE er der søgt via PubMed. Ved søgning i MEDLINE er tilføjet filter til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg (RCT), som anbefales i Cochrane Handbook [1].
Søgeproces	Søgningerne er gennemført den 17. april 2020. To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklerne screenet på fuldtækstniveau. Artikler på fuldtækstniveau blev læst af to personer fra Medicinrådets sekretariat og diskuteret med fagudvalget.
Informationskilder	Der er gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser: <ul style="list-style-type: none">• MEDLINE via PubMed• CENTRAL
Referencer	[1] Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [opdateret marts 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgængelig fra: http://www.handbook.cochrane.org



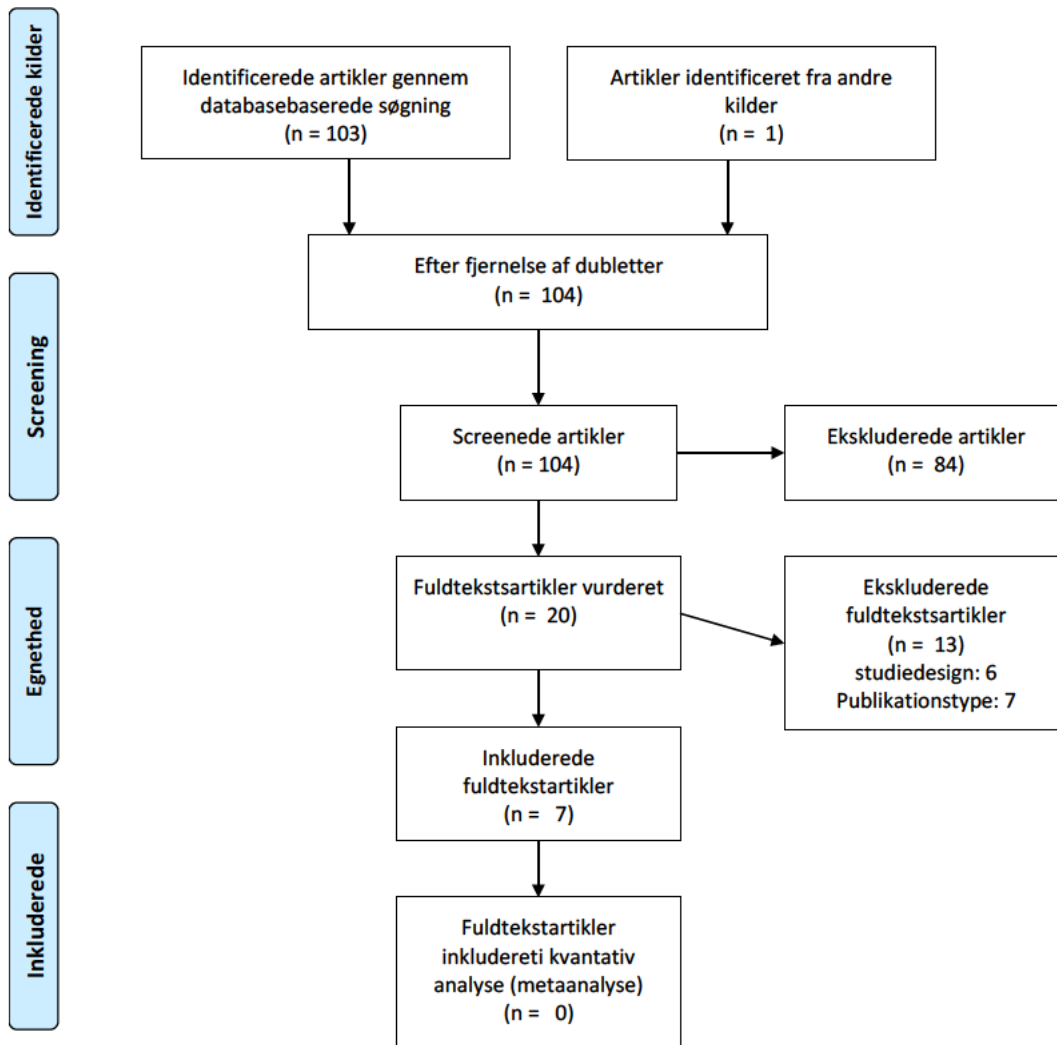
13.2 Søgeresultater

Tabel 6 Søgeresultater

#	MEDLINE	#	CENTRAL
#1	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]	601	#1 (tafamidis OR vyndaqel*):ti,ab,kw 82
#2	ATTR[tiab] OR ATTRwt[tiab] OR hATTR[tiab]	952	#2 ("conference abstract" OR review):pt 170766
#3	transthyretin[tiab] AND (amyloid[tiab] OR amyloidosis[tiab])	2779	#3 NCT*:au or abstract:ti 195679
#4	#1 OR #2 OR #3	3189	#4 ("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so 324832
#5	tafamidis[nm]	94	#5 #2 or #3 or #4 503345
#6	tafamidis[tiab] OR vyndaqel*[tiab]	173	#6 #1 NOT #5 29
#7	#5 OR #6	191	
#8	#4 AND #7	174	
#9	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	4127354	
#10	#8 AND #9	93	



13.3 Flowdiagram for litteraturudvælgelse



Medicinrådets protokol for vurdering af tafamidis til behandling af arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	6. marts 2020
Ikrafttrædelsesdato	6. marts 2020
Dokumentnummer	70996
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil virksomheden få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 6. marts 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser.....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose	5
4.2	Nuværende behandling.....	7
4.3	Tafamidis.....	8
5	Kliniske spørgsmål	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1	8
5.2	Valg af effektmål.....	9
6	Litteratursøgning.....	16
7	Databehandling og analyse	17
8	Andre overvejelser.....	18
9	Referencer.....	19
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
11	Versionslog.....	22
12	Bilag 1 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis.....	23

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Vyndaqel
Generisk navn	Tafamidis (tafamidismeglumine)
Firma	Pfizer Europe
ATC-kode	N07XX08
Virkningsmekanisme	Tafamidis (tafamidismeglumin) er en specifik stabilisator af transthyretin
Administration/dosis	Anbefalet dosis af tafamidismeglumin er 20mg oralt 1 gang dagligt
Godkendt EMA-indikation	Vyndaqel er indiceret til behandling af transthyretin amyloidose hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning

2 Forkortelser

Ala:	Alanine
ATTRwt:	Vildtype transthyretinmedieret amyloidose
CI:	Konfidensinterval
DNA:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FAC:	<i>Familial Amyloid Cardiomyopathy</i>
FAP:	<i>Familial Amyloid Polyneuropathy</i>
Gly:	Glycine
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
hATTR:	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRdb:	Hjerterytme med dybe vejrtrækninger
IRR:	Infusionsrelateret reaktion
Leu:	Leucine
Met:	Methionine
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mNIS:	modified Neurological Impairment Scale
NCS:	Nerveledningsundersøgelse
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTR:	Transthyretin
Val:	Valine

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tafamidis som mulig standardbehandling af voksne patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati (hATTR-PN), stadie 1. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af Medicinrådets beslutning om at vurdere tafamidis til patienter med hATTR-PN den 23. oktober 2019. Således er vurderingen taget op af egen drift af Medicinrådet.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af tafamidis sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tafamidis og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Transthyretin (TTR) er et transportprotein i serum og i cerebrospinalvæsken, som transporterer thyroxin (T4) og retinolbindingprotein bundet til retinol (vitamin A). Transthyretin produceres hovedsageligt i leveren (ca. 95 %) med en mindre mængde produceret i choroid plexus og retina.

Transthyretinmedieret amyloidose (ATTR) er en sjælden livstruende sygdom, som skyldes aflejring af amyloide fibriller i forskellige væv, hovedsageligt hjertevæv og nervevæv. Sygdommen kan være arveligt betinget (hATTR) eller opstå spontant (kaldet vildtype (ATTRwt)), som kun er kendt for at påvirke hjertet. Den arvelige form for transthyretinmedieret amyloidose er yderst sjælden i Danmark, mens den ikkearvelige form, som især ses hos ældre mennesker, er hyppigere forekommende, og kan for 75-90-årige være til stede i op mod ~20.000 patienter.

Denne protokol vedrører kun den sjældne arvelige form (hATTR).

4.1 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose

Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) skyldes forandringer i det gen, som koder for dannelsen af proteinet transthyretin (TTR). Der er identificeret ~150 forskellige mutationer på verdensplan, som kan forårsage sygdommen. hATTR nedarves autosomal dominant, men ikke alle med mutation vil udvikle tegn på sygdom (nedsat penetrans). Mutationer i TTR-genet fører til destabilisering af TTR-tetramerdannelsen og dermed fejl i foldningen af proteinet. De misfoldede proteiner danner til sammen fibriller, som aflejres i forskelligt væv, herunder det perifere nervesystem, hjertet, mave-tarm-systemet, nyrene, centralnervesystemet og øjnene. Resultatet er celle- og organskade med dertilhørende kliniske manifestationer. Selvom genmutationen er medfødt, giver aflejringen af amyloid typisk først symptomer i voksenalderen. Symptomdebut er varierende og kan være fra 25-70 år afhængig af mutationstypen, men kan også variere indenfor samme mutation [1].

De forskellige mutationer er associeret med et spektrum af kliniske manifestationer af sygdommen. Man har traditionelt opdelt sygdommen i to typer: én type der hyppigst rammer nervebaner og medfører kronisk nervepåvirkning, også kaldet TTR-FAP (TTR *familial amyloid polyneuropathy*), og en anden type der hyppigst rammer hjertet og medfører forstørret hjerte og hjertesvigt, også kaldet TTR-FAC (TTR *familial amyloid cardiomyopathy*). Over årene har en øget forståelse af sygdommen medført, at man nu refererer til én arvelig sygdom med et spektrum af kliniske manifestationer, idet mange patienter oplever symptomer fra flere organsystemer [2].

Symptomer

Neurologiske manifestationer af sygdommen omfatter skade på små og store perifere nervefibre samt skader på det autonome nervesystem, som forværres over tid. Ved skade på de små sensoriske nervefibre klager patienterne klassisk over brændende, svidende smerter i hænder og fødder, og ved den kliniske undersøgelse vil man typisk finde nedsat sensibilitet for varme/kulde, stik og let berøring. De sensoriske forstyrrelser kan øge risiko for brand- og ledskader samt give udtalt dårlig balance. Skader på de små autonome nervefibre kan medføre neurogen ortostatisk hypotension, dvs. at patienten oplever mærkbare blodtryksfald ved overgang fra liggende/siddende til stående stilling. Dette kan medføre svaghed, kvalme, hovedpine, svimmelhed, sløret syn, slaphed, rystelse, hjertebanken og svækket kognition ved stillingsændring fra liggende til stående stilling. Ved moderat til svær autonom dysfunktion vil patienten besvime i stående stilling, og svimmelhed kan være udtalt i en sådan grad, at patienten ikke kan mobiliseres. Påvirkning af det autonome nervesystem kan i disse patienter også føre til forstoppelse, diarré, impotens, inkontinens, nyreproblemer og ufrivilligt væggtab. Motorisk påvirkning (påvirkning af store nervefibre) kan medføre muskelsvaghed og tab af muskelkraft i arme og ben, som medfører nedsat gangfunktion og reduceret evne til at klare daglige aktiviteter pga. nedsat kraft. Amyloid infiltration af hjertet fører til fortykkelse af ventrikelvægge og kardiomyopati resulterende i hjertesvigt og tidlig død [3,4]. Den autonome dysfunktion er tillige korreleret med øget morbiditet og mortalitet.

Sygdommens progressive natur og alvorlige symptomer medfører kraftigt nedsat livskvalitet og forkortet levetid. Ifølge den foreløbige ansøgning for patisiran går patienter ofte 2-3 år fra første symptomer, til diagnosen stilles. Den mediane overlevelse er herefter 4,7 år for de, der præsenterer sig med polyneuropati, og 3,4 år for de der diagnosticeres med kardiomyopati [3]. Indenfor overlevelse er der betydelig forskel mellem patienter med forskellige mutationer og også indenfor samme mutation kan der være forskelligheder.

Stadieinddeling

Patienter kan inddeles i Familial Amyloid Polyneuropati (FAP)-stadier, ud fra hvor fremskreden sygdommen er. Patienter i FAP-stadie 0 udviser ingen symptomer på sygdom. Ved FAP-stadie 1 (mild) har patienten symptomer, men er i stand til at gå og klare sig selv. Patienter med FAP-stadie 2 (moderat) er i stand til at bevæge sig rundt med assistance. Ved FAP-stadie 3 (svær) er patienten sengeliggende eller har behov for kørestol. [4]

I Danmark anvendes aktuelt ikke denne stadieinddeling men patienter følges klinisk for en vurdering af om patienten har aktiv sygdom. Der laves ved denne vurdering undersøgelser af småfiberpolyneuropati, storfiberpolyneuropati og generaliseret autonom dysfunktion. Hermed kan en evt. udvikling i neuropatien detekteres. Eventuel behandlingen kan dermed opstartes, når der er aktiv sygdom.

hATTR i Danmark

Fagudvalget beskriver, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. [REDACTED] har p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og [REDACTED] p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, og sygdommen manifesterer sig ved disse mutationer med perifer polyneuropati og autonom dysfunktion. I alt 35 patienter [REDACTED] har p.Leu131Met (også kaldet L111M)-mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati. Der planlægges systematisk neurologisk udredning af disse patienter for at undersøge, om de også har neurologiske manifestationer af sygdommen. En andel af disse patienter har fået kombineret hjerte- og levertransplantation (~6) eller isoleret levertransplantation (~14). En mindre andel ([REDACTED]) af danske patienter er opstartet behandling med tafamidis.

Antallet af patienter som kan være kandidater til behandling med nyere lægemidler, indenfor indikationen polyneuropati, er derfor usikker og afhænger af, hvor mange patienter med p.Leu131Met-mutationen, der har neurologiske symptomer svarende til FAP-stadie 1 eller 2, hvis der foretages en systematisk udredning for dette. Fagudvalget vurderer, at der vil være et ønske om at udrede en betydelig andel patienter med kardiomyopati for eventuel neuropati med henblik på at opstarte behandling med et virksomt lægemiddel, hvis ikke deres sygdom er i bero, f.eks. pga. levertransplantation.

Øget fokus på sygdommen pga. nye behandlingsalternativer og genetisk screening af mulige patienter kan medføre øget opsporing og dermed øget incidens. Fagudvalget estimerer, at man måske vil finde én familie mere pr. år ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Dog fandtes ingen nye patienter med hATTR i et nordisk studie ved screening af 155 patienter med idiopatisk småfiberneuropati eller blandet neuropati [5]. Disse patienter havde dog ikke tegn på neurogen autonom dysfunktion.

Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.

Diagnosticering

Diagnosen hATTR stilles på baggrund af DNA-analyse, der viser mutation i TTR-genet. Grundet nedsat penetrans er en positiv gentest ikke ensbetydende med aktiv behandlingskrævende sygdom. Aktiv sygdom defineres ved karakteristiske kliniske symptomer på hATTR og fund af amyloidaflejringer i hudbiopsi eller fedtaspirat. Ved verificering af amyloidaflejringer ved 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid skintigrafi skal man udelukke primær amyloidose [4]. Småfiberpolyneuropati diagnosticeres ved en hudbiopsi (intraepidermal nerve fibre density) og en svedtest (quantitative sudomotor axon reflex test), evt. kombineret med quantitative sensorisk test. Neurogen autonom dysfunktion diagnosticeres ved vippelejetest, Valsalva test og dyb respiration for at vurdere det sympatiske og parasympatiske nervesystem. Skader på de store nervefibre diagnosticeres ved elektroneuronografi.

4.2 Nuværende behandling

Behandlingen af hATTR i Danmark har hidtil primært bestået af lindring af symptomer fra de påvirkede organer. Herunder kan nævnes behandling af neuropatiske smerter, forebyggelse af hjertesvigt, konservativ og medicinsk behandling af neurogen ortostatisk hypotension, behandling for forstoppelse og/eller diarré og erektil dysfunktion og regelmæssig fysioterapi.

Herudover kan hATTR behandles med levertransplantation, hvis der findes en egnet donor, og patienten vurderes at være egnet til at gennemgå denne procedure. Transplantation af en rask lever medfører, at der ikke længere produceres mutant TTR fra leveren, og aflejringen af fibriller reduceres. I nogle tilfælde kan den påbegyndte aflejring af fibriller dog medføre, at selv vildtype TTR produceret af den raske lever fortsat aflejres med progressiv sygdom til følge [6]. Dannelsen af fibriller i plexus choroideus og retina vil fortsætte. En levertransplantation er et invasivt indgreb, der i sig selv er forbundet med en vis risiko for død og følgesygdomme af den medicin, der gives i forbindelse med transplantationen. Fagudvalget vurderer, at 5-årsoverlevelsen efter transplantation er ca. 85 %, og for hovedparten af patienterne opnås derefter en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningens. Levertransplantation standser oftest progression i sygdommen, men remission af symptomer er sjælden.

Tre lægemidler, patisiran, inotersen og tafamidis er godkendt af EMA til patienter med hATTR med polyneuropati. Disse lægemidler sigter mod at bremse sygdomsudviklingen, så patienten kan bevare sin funktion, og livskvalitet og levetiden evt. kan forlænges. For disse behandlinger gælder det, at jo tidligere man starter behandling, jo mere funktion og livskvalitet forventes at kunne bibeholdes.

Patisiran er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. Patisiran er godkendt af EMA i 2018. Patisiran er en dobbeltstregenget lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' untranslated region af alle muterede og vildtype TTR mRNA. Patisiran er formuleret som lipidnanopartikler med henblik på at levere siRNA til hepatocytter, hovedkilden til TTR-protein i kredsløbet. Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi) forårsager patisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i serum. Patisiran forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [3].

Inotersen er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med hereditær transthyretin amyloidose (hATTR). Inotersen er godkendt af EMA i 2018 og behandles af Medicinrådet sideløbende med denne vurdering af patisiran. Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl phosphorothioat-antisense-oligonukleotid, der hæmmer produktionen af humant transthyretin (TTR). Inotersen hæmmer ekspressionen af TTR på mRNA-niveau, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i blodet. Inotersen forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [7].

4.3 Tafamidis

Tafamidis er godkendt i 2011 til behandling af hATTR hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning. Tafamidis er endnu ikke vurderet af Medicinrådet. Tafamidis virker på proteinniveau ved at stabilisere TTR tetramer-formationen og hæmmer derved formationen af amyloide fragmenter. Derfor forventes tafamidis at kunne bremse sygdomsudviklingen [8].

Dosering

Tafamidis administreres oralt i en blød kapsel 1 gang dagligt. Hver blød kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2mg tafamidis.

5 Kliniske spørgsmål

Da der ikke findes en egentlig dansk standardbehandling, ønsker fagudvalget, at værdien af tafamidis vurderes i forhold til placebo.

Da inotersen og patisiran også vurderes af Medicinrådet sideløbende med vurderingen af tafamidis, ønsker fagudvalget herudover at lave en indirekte sammenligning af de tre præparater, se under afsnittet "Andre overvejelser".

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med hereditær transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati?

Population

Voksne patienter med hereditær transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1.

Intervention

Tafamidis som tafamidismeglumine 20 mg oralt en gang dagligt.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, inkl punkttestimater og tilhørende konfidensintervaller, jf. ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes, hvis der afviges fra de ønskede effektmål

Table 1. Overview of selected effect goals. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Måleenhed	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Median	Kritisk	Dødelighed	½ år
Neurologisk funktion	mNIS+7 1) gennemsnitlig ændring 2) andel patienter der opnår en ændring på ≤ 0 point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point
	COMPASS-31	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
	mBMI	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	10%
Livskvalitet	Norfolk QoL-DN 1) gennemsnitlig ændring 2) andel der opnår en ændring på ≤ 0 point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point
Gangfunktion	10 meters gangtest (10-MWT)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	0,10 m/s
Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-point

*Der ønskes længst muligt opfølgningstid.

Effektmål

Overlevelse (kritisk)

Overlevelse er et kritisk effektmål, da sygdommen er livstruende og medfører forkortet levetid.

Da sygdommen progredierer henover mange år, lever de fleste patienter længe efter diagnose (median 4,7 år). Fagudvalget vurderer derfor, at en gevinst på ½ ekstra leveår i median overlevelse er klinisk relevant.

Neurologisk funktion

Et kritisk behandlingsmål er at bremse sygdomsudviklingen, så patienterne bevarer deres neurologiske funktion. Daglig smerte, autonome symptomer og progressivt tab af muskelstyrke er nogle af de største byrder ved at leve med sygdommen. Tab af muskelstyrke vil i sidste ende føre til kørestolsbrug og evnen til at tage vare på sig selv vil blive svækket, i takt med at sygdommen progredierer. Den autonome dysfunktion er også et stort handicap for patienterne, og deres sociale liv bliver påvirket heraf. Bevarelse af de neurologiske funktioner forventes hermed at give en bevaret livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at de anvendte mål for neurologisk funktion skal adressere de neurologiske problemer patienter med hATTR har, hvilket er småfiber neuropati, storfiber neuropati og autonom dysfunktion.

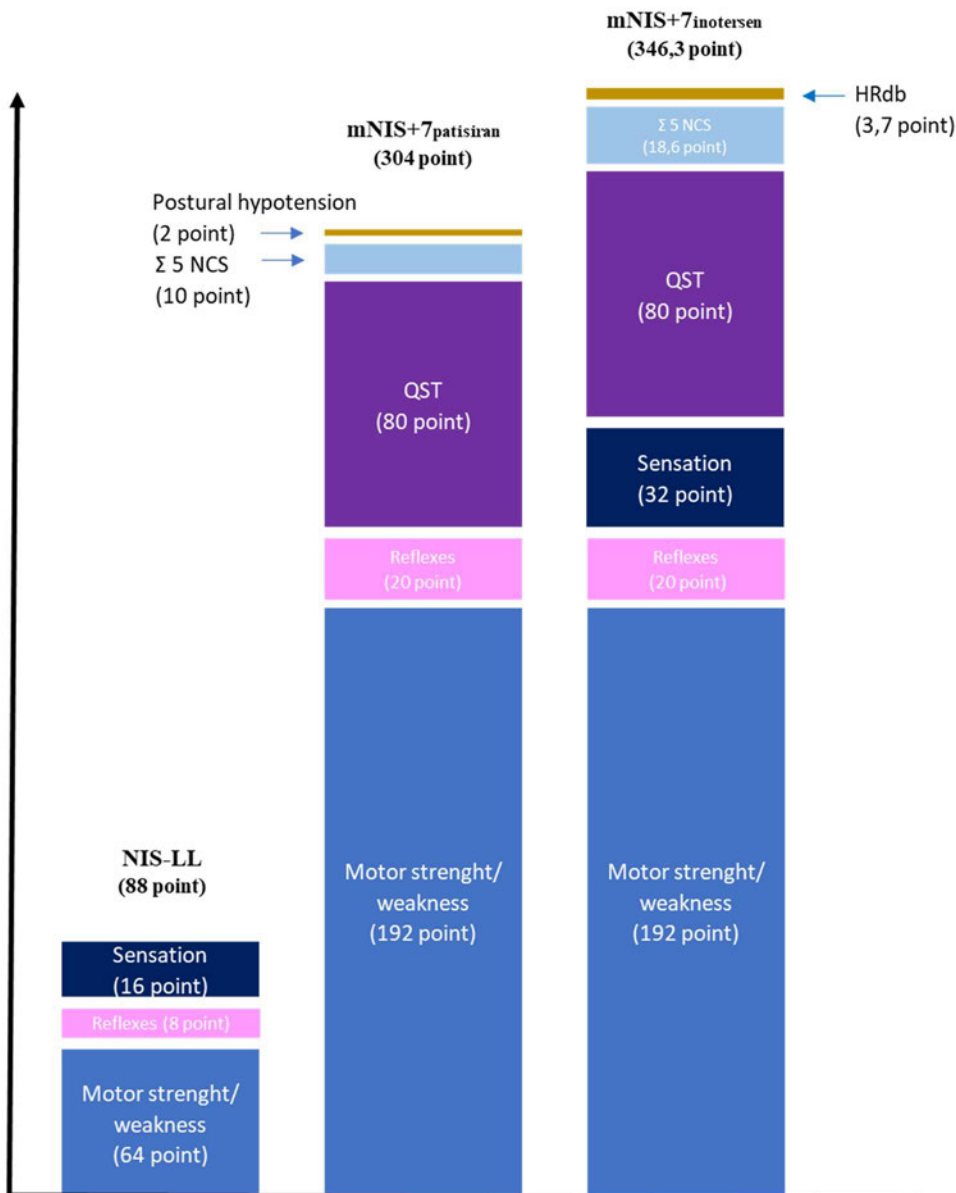
De neurologiske funktioner, der ønskes undersøgt, spænder bredt og inkluderer blandt andet:

- Muskulaturen – tegn til muskelsvind, nedsat muskelkraft, ufrivillige bevægelser, rystelser eller spasticitet
- Balance og koordination – jævne og præcise bevægelser
- Følesans – registrering af berøring, smerte, vibration, proprioception og temperatur
- Reflekser – normale reflekser og med ens styrke på begge sider
- Autonom funktion

mNIS+7(kritisk)

Fagudvalget er bekendt med, at der i nyere studier med lægemidler til hATTR er anvendt kompositsscorer i form af modificeret Neurological Impairment Scale +7, (mNIS+7). I studier med patisiran og inotersen er der anvendt mNIS+7 modificeret på forskellig vis, se figur 1 [9,10]. Fagudvalget er også bekendt med, at der i studier på tafamidis ikke er anvendt skalaen mNIS+7. Derimod er der i tafamidis fase III studie Fx-005 anvendt NIS lower limb (NIS-LL), som er en mindre del af mNIS+7 med fokus på underekstremiteterne. Herudover er der i Fx-005 studiet separat rapporteret øvrige relevante resultatmål med relation til neurologisk funktion og mNIS+7. Dette gælder sammensatte scorer af lange nervefibre (nerveoverledning, vibrationstærskel og hjertefrekvensrespons på dyb vejrtrækning –HRDB) og funktion af små nervefibre (varmesmerte og kuldetærskel og HRDB). Fagudvalget vil vurdere tafamidis ud fra de skalaer og målinger, som er anvendt i studier af tafamidis og vurdere overførbareheden og sammenligneligheden med de undersøgelser, der indgår i mNIS+7. Se nedenstående figur for en oversigt over de anvendte NIS-skalaer.

Figur 1: Oversigt over indhold af NIS-LL og mNIS+7 skalaer brugt i studier af patisiran og inotersen



mNIS+7 indeholder flere delelementer. De enkelte elementer og fordelingen af point på hvert element er skitseret i ovenstående figur og beskrevet nedenfor:

- Neurologisk undersøgelse af underekstremiteter, overekstremiteter og kraniale nerver (NIS-weakness) (0-192 point), NIS-LL (0-64 point)
- Reflekser (20 point), NIS-LL (8 point)
- Måling af føleforstyrrelse i tæer og fingre (sensation) 32 point, NIS-LL (16 point)
- Elektrofysiologiske målinger af små og store nervefiberfunktioner (inklusive nerveledningsundersøgelser (NCS) Σ 5 af ulnar, peroneal og tibial muskelaktionspotentialer (CMAP) amplituder) og sural og ulnar sensorisk nerveaktionspotentialer (SNAP) amplituder (10).
- Smart somatotopisk kvantitativ sensorisk test (S ST QSTing; inklusive berøringstryk og varmesmerter) på definerede steder på kroppen.
- Autonom funktion målt ved postural hypotension scoret på en bedømmelse af funktion fra normal (0 point) til meget reduceret (2 point) eller hjerterytme med dybe vejrtrækninger (HRdb) (3,7 point).

Fagudvalget har ikke selv erfaring med disse mNIS+7 kompositsscorer, da de er udviklet specielt til de kliniske studier på hATTR [11]. I dansk klinisk praksis vurderes de samme delelementer hver for sig, når patienterne følges i klinikken. Se bilag 1 for en beskrivelse af hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis inkl. undersøgelsernes relation til mNIS+7-skalaerne.

Alle de kliniske kontrolundersøgelser, der er skitseret i bilag 1, bliver lavet og er essentielle for opfølgning af disse patienter. Patienterne bliver også undersøgt i forskningsregi, som også er beskrevet i bilag 1, og disse undersøgelser, herunder QST som indgår i mNIS+7, er mindre vigtige.

Fagudvalget vurderer, at de anvendte mNIS+7-skalaer kan anvendes til at belyse effektmålet neurologisk funktion, og at det er passende med en score, som kan adressere mange neurologiske aspekter, da der er tale om en heterogen patientgruppe med forskellige symptomer afhængig af blandt andet sygdomsstadie og mutationstype. Fagudvalget vurderer, at småfiberneuropati og storfiberneuropati opfanges tilstrækkeligt med mNIS+7-instrumentet og opfylder de krav, man har til måling af neurologisk funktion i dansk klinisk praksis. En ulempe kan være, at nogle af delkomponenterne adresserer samme dysfunktion, så denne tælles flere gange. Samtidig kan en lille numerisk ændring på nogle af disse delkomponenter medføre en mærkbar forskel for patienten, mens en lille numerisk ændring på andre komponenter vil være mindre betydende. Fagudvalget bemærker desuden, at den autonome dysfunktion ikke vægter meget i de omtalte scorer, mens det ofte fylder meget for patienten. Fagudvalget ønsker derfor også effekten på autonom dysfunktion belyst som et selvstændigt effektmål (se nedenfor). Fagudvalget bemærker desuden at delelementet ”muskelstyrke” fylder meget i den samlede score.

Derfor ønsker fagudvalget at se resultater for de enkelte delkomponenter af den samlede score for kvalitativt at kunne vurdere den kliniske betydning af lægemidlets effekt på neurologisk funktion.

En stigning i mNIS+7-score indikerer en forværring. For NIS-skalaen er den mindste målbare forskel 2 point. Fagudvalget mener ikke, at 2 point på den samlede score for mNIS+7 vil afspejle en klinisk betydende forskel for patienten, og dermed at 2 point er repræsentativt for den mindste kliniske forskel. Dette begrundes også med, at der formentlig er måleusikkerhed. Nyere studier for lægemidler til hATTR viser i placebogrupperne en forværring i mNIS+7-scorer på hhv. 28 point over 18 måneder og 25,5 point over 15 måneder beregnet ud fra least square means-metoden. Udgangspunktet ved baseline var 74-80 point [9,10]. For mNIS+7-skalaen findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget vurderer ikke, at det kan fastsætte en meningsfuld mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala.

Fagudvalget ønsker som supplement til den gennemsnitlige ændring en analyse af andel patienter, der opnår en ændring på ≤ 0 point på mNIS+7, hvilket svarer til stabil sygdom eller forbedring. Fagudvalget vurderer, at næsten ingen patienter ved normal sygdomsudvikling indenfor hATTR ville kunne opnå dette respons på 15-18 måneder uden medicinsk behandling. Derfor vurderes den mindste klinisk relevante forskel at være 10 %-point.

Autonom dysfunktion (vigtig)

Fagudvalget ønsker at belyse autonom dysfunktion, og effektmålet anses for værende et vigtigt supplement til øvrige effektmål. Fagudvalget ønsker at få belyst, hvordan lægemidlet afhjælper den autonome dysfunktion, som indebærer neurogen ortostatisk hypotension, dvs. at patienten oplever mærkbare blodtryksfald ved overgang fra liggende/siddende til stående stilling. Dette kan medføre svaghed, kvalme, hovedpine, svimmelhed, sløret syn, slaphed, rystelse, hjertebanken og svækket kognition ved stillingsændring fra liggende til stående stilling. Ved moderat til svær autonom dysfunktion vil patienten besvime i stående stilling. Påvirkning af det autonome nervesystem kan i disse patienter også føre til forstoppelse, diarré, impotens og inkontinens.

Fagudvalget er klar over, at patienter med hATTR i kliniske studier kan have fået målt symptomer på autonom dysfunktion ved spørgeskemaet COMPASS-31. Fagudvalget vurderer, at dette instrument kan anvendes [12,13]. Andre skalaer eller målinger af autonom dysfunktion vil også kunne anvendes efter en konkret vurdering.

COMPASS-31 anvendes til at vurdere autonome symptomer hos patienter med diabetisk neuropati og polyneuropati. Den består af en samlet vægtet score, som går fra 0-100, og som er baseret på 6 domæner (ortostatisk intolerance, vasomotor, secretomotor, GI, blære og pupillomotor). Højere score kan indikere flere autonome symptomer. Man bør dog være opmærksom på, at en høj score ikke er specifikt for autonom dysfunktion.

For COMPASS-31-skalaen findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget finder det ikke muligt at fastsætte en mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala.

Den ernæringsmæssige status er også et brugbart mål for autonom dysfunktion, især når sygdommen er længere fremme i udviklingen med enterisk autonom neuropati, bakteriel overvækst og malabsorption. Den ernæringsmæssige status ønskes derfor belyst som supplement til øvrige effektmål, og det vurderes at være vigtigt. Patienter med hATTR påvirkes i den senere del af sygdomsudviklingen af akut fejlnæring (wasting) pga. autonom dysfunktion i det gastrointestinale system. Under disse omstændigheder overestimeres patientens ernæringstilstand med BMI. Et mere nøjagtigt mål er modificeret BMI (mBMI), hvor der korrigeres for hypoalbuminæmi og ødemer [14]. mBMI beregnes som produktet af BMI og serumalbumin. For mBMI findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget vurderer, at de ikke kan fastsætte en meningsfuld mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala af mBMI.

Livskvalitet (kritisk)

Norfolk QoL-DN

For patienter med hATTR påvirkes livskvaliteten i tiltagende grad. Livskvalitet er derfor et kritisk effektmål for vurderingen af lægemidler til hATTR. Livskvalitet kan måles med flere forskellige spørgeskemaer.

Norfolk QoL-DN er et spørgeskema som bruges til at måle livskvalitet i forhold til neuropatiens indflydelse på funktionalitet. Det blev oprindeligt udviklet til patienter med diabetisk neuropati og er herefter valideret som livskvalitetsmål i patienter med hATTR [15]. Fagudvalget vurderer derfor, at Norfolk QoL-DN kan

bruges til at vurdere lægemidlers effekt på livskvaliteten for patienter med hATTR med polyneuropati. Skemaet består af 5 domæner med en total score, som går fra -4 til 136. Se skema over de fem domæner herunder. En højere score indikerer værre status.

Activities of Daily Living (ADLs) Range: 0-20, 5 items
Autonomic Neuropathy Range: 0 – 12, 3 items
Large Fiber Neuropathy/Physical Functioning Range: -4-56, 15 items
Small Fiber Neuropathy Range: 0-16, 4 items
Symptoms Range: 0-32, 8 items
Total Score Range: -4-136

Nyere studier for lægemidler til hATTR viser i placebogrupe en forværring i Norfolk QoL- DN på hhv. 14,4 point over 18 måneder og 12,7 point over 15 måneder beregnet ud fra least square means-metoden. Udgangspunktet ved baseline var 48-60 point [9,10].

For Norfolk QoL-skalaen findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget vurderer, at der ikke kan fastsættes en meningsfuld mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala.

Fagudvalget ønsker som supplement til den gennemsnitlige ændring en analyse af andel, der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL-skalaen. Dette vil udtrykke en bevarelse eller forbedring af livskvalitet. Fagudvalget forventer, at kun en lille andel af patienter ved normal sygdomsudvikling indenfor hATTR vil kunne bevare eller forbedre livskvalitet på 15-18 måneder uden medicinsk behandling. Derfor vurderes den mindste klinisk relevante forskel til at være 10 %-point.

Gangfunktion (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at en gangtest vil være egnet til at vurdere, om patienters daglige aktivitet er påvirket.

Ganghastighed er et patientnært effektmål, som har stor betydning for den daglige funktion og kan være et indirekte mål for livskvalitet. Ganghastighed er både et udtryk for motorisk funktion, sensorisk funktion og smerter, da alle disse parametre kan påvirke evnen til at gå. Desuden vil patienter med svær neurogen ortostatisk hypotension have påvirket gangfunktion. Et mål med behandling vil være at kunne opretholde ganghastigheden. En passende gangtest til disse patienter er f.eks. *timed up and go*, som måler ganghastigheden inkl. bevægelsen at rejse sig og sætte sig ned igen. En anden test, som kan anvendes, er en 10 meters gangtest, som måler patientens ganghastighed over 10 meter. For denne test er den mindste klinisk relevante forskel defineret i eksisterende litteratur og er på 0,1 m/sek. [16].

Det bør beskrives præcist, hvordan gangtesten er udført i de kliniske studier, og hvordan den er valideret for patienter med hATTR.

Bivirkninger (vigtig)

Fagudvalget ønsker at vurdere risikoen for alvorlige bivirkninger vha. en opgørelse af andelen af patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser (SAEs). Fagudvalget ønsker SAEs frem for uønskede alvorlige reaktioner (SARs), da SAEs er mere sammenlignelige mellem lægemidler på tværs, samt at SAEs er uafhængigt af individuel bedømmelse i forhold til relation til lægemidlet.

Den mindste klinisk relevante forskel sættes til 5 %- point. Placebogruppen har i nyere studier en hændelsesrate på 20-40 % [9,10].

Fagudvalget ønsker også at gennemgå bivirkningsprofilen kvalitativt ved en gennemgang af de kliniske studier og EMAs EPAR. Fagudvalget ønsker hermed at belyse typen, varigheden og alvorligheden af bivirkningsprofilen, og fagudvalget lægger mest vægt på denne kvalitative gennemgang.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Der skal søges efter studier, der kan belyse det kliniske spørgsmål. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

MEDLINE (via PubMed)

#1	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]	Søgetermer for population
#2	ATTR[tiab] OR ATTRwt[tiab] OR hATTR[tiab]	
#3	transthyretin[tiab] AND (amyloid[tiab] OR amyloidosis[tiab])	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	tafamidis[nm]	Søgetermer for interventionen
#6	tafamidis[tiab] OR vyndaquel*[tiab]	
#7	#5 OR #6	
#8	#4 AND #7	Kombination af population og intervention
#9	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	Cochrane RCT filter
#10	#8 AND #9	Endelig søgning

CENTRAL (via Cochrane Library)

#1	(tafamidis OR vyndaquel*):ti,ab,kw	Intervention
#2	("conference abstract" OR review):pt	Ikke relevante publikationstyper
#3	NCT*:au or abstract:ti	
#4	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#5	#2 or #3 or #4	
#23	#1 NOT #5	Endelig søgning

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der skal først ekskluderes artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kliniske studier ekskluderes, studier med andre populationer ekskluderes, studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Opstart og seponering

Fagudvalget vil formulere forslag til kriterier for opstart og seponering af behandlingen i vurderingsrapporten

Sammenligning af eksisterende lægemidler

Medicinrådet vurderer udover tafamidis også aktuelt værdien af lægemidlerne patisiran og inotersen sammenlignet med placebo til patienter med hATTR med polyneuropati. Fagudvalget og sekretariatet vil i en selvstændig analyse foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler med brug af samme effektmål, som beskrevet i denne protokol. Analysen vil udgøre et bilag til vurderingsrapporterne for de tre lægemidler.

Tafamidis indikation spænder kun over polyneuropati stadie 1, så ikke alle patienter, som er kandidater til inotersen og patisiran, vil være kandidater til tafamidis. I studier af de tre lægemidler er forskellige skalaer anvendt til at belyse nogle af de samme overordnede effektmål. Der vil blive taget højde for disse faktorer i den indbyrdes sammenligning af lægemidlerne.

Kardiomyopati

Patienter med hATTR-polyneuropati kan også have kardiomyopati på grund af amyloidaflejringer i hjertet. Hjertemanifestationer af sygdommen inkluderer arytmier, hjertesvigt og pludselig hjertedød. I hvilken grad polyneuropati eller kardiomyopati er til stede, afhænger blandt andet af den genetiske mutation. Selvom denne vurdering angår tafamidis til indikationen hATTR med polyneuropati stadie 1, ville det teoretisk også være relevant at adressere en eventuel hjertepåvirkning.

I vurderingen af dette lægemiddel anser fagudvalget dog kardiomyopati for et mindre vigtigt effektmål, da indikationen omfatter patienter med polyneuropati, hvorfor effektmålene er fokuserede på dette, samt at eventuelt rapporterede effektmål for kardiomyopati anses for at være eksplorative og hypotesegenererende.

9 Referencer

1. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. GeneReviews®. 1993.
2. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis: A “Zebra” of Many Stripes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):173–5.
3. EMA. Onpattro: EPAR - Public assesment report. 2018.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
5. Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, Tynismaa H, et al. Screening for Fabry disease and Hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small-fiber and mixed neuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):354–7.
6. Ihse E, Suhr OB, Hellman U, Westermark P. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(2):171–80.
7. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report. 2018.
8. EMA. Vyndaqel: EPAR - Public assesment report. 2011.
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22–31.
10. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21.
11. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014;344(1–2):121–8.
12. Treister R, O’Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1124–30.
13. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196–201.
14. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994;235(5):479–85.
15. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):104–14.
16. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(5):743–9.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Ehm Andersson Galijatovic (projekt- og metodeansvarlig)
Karen Kleberg Hansen (projektdeltager)
Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist)
Annemette Anker Nielsen (teamleder)

Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet: Heidi Møller Johnsen

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	6. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis

Ved aktiv sygdom ses patienten ambulant hver 6. måned og ved telefonkonsultation, hvis patienten oplever fornyede symptomer. Der laves neurologisk undersøgelse, som vurderer de store nervefibre (kraft, dybe reflekser, vibrationssans og positionssans) samt de små nervefibre (kulde og stik).

Kraftundersøgelse ved MRC-skala 0-5 (Medical Research Council) foretages svarende til kranienerver og nakkemuskulatur ved bulbær involvering og svarende til følgende led: skulder (abduktion), albue (fleksion/ekstension), håndled (fleksion/ekstension), fingerekstension, fingerspredning, hofte (ekstension/fleksion), knæ (ekstension/fleksion), fodled (dorsal/plantar fleksion) og 1. tå (ekstension/fleksion). Denne undersøgelse svarer stort set til NIS-muscle weakness, som dog anvender en score fra 0-4. I praksis fokuseres på de områder på kroppen, som er relevant for den enkelte patient for at undersøge, om der er opstået sygdomsprogression.

Reflekser testes svarende til biceps, triceps, brachioradialis, patella og achilles. Dette stemmer overens med NIS-reflekser.

Positionssans og vibrationssans testes svarende til 1. tå og 1. finger bilateralt. Er der affektion testes proksimalt, jævnfør vanlig praksis. Sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter. Vibrationssans og proprioceptiv sans undersøges svarende til 1. finger og 1. tå.

Hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) foretages undersøgelse for neurogen autonom dysfunktion ved dyb respiration (vagus) og vippelejetest (postural hypotension), valsalvatest og 24 timers blodtryk (adrenerg funktion). Dyb respiration indgår i mNIS+7_{inotersen} og posturalt hypotension indgår i mNIS+7_{patisiran}.

Småfiberpolyneuropati undersøges hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) ved sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter samt ved svedtest. Hudbiopsi (intraepidermal nervefibertæthed) foretages første gang.

Alle patienter får ved diagnosetidspunktet lavet en nerveledningstest til vurdering af storfiberfunktionen. Ved tegn på klinisk sygdomsprogression svarende til de store nervefibre gentages den elektrofysiologiske nerveledningstest. Da denne undersøgelse er smertefuld for patienten, laves den kun ved kliniske tegn til sygdomsprogression. Den elektrofysiologiske test involverer ofte langt flere nerver end nerveledningstesten ved mNIS+7.

Da en autonom dysfunktion også kan give gastrointestinale og urologiske symptomer, henvises patienterne efter behov til gastroenterologisk afdeling og urologisk afdeling. Tegn til urologisk progression vurderes ved eGFR.

Da sygdommen også kan give aflejring i hjertet og retina, følges patienterne på kardiologisk afdeling og på øjenafdelingen. Tegn på kardiell progression vurderes ved pro-BNP.

Alle de undersøgelser, der er skitseret ovenfor, bliver lavet og er essentielle for opfølgning af disse patienter. De bliver også undersøgt i forskningsregi som beskrevet nedenfor og disse undersøgelser, herunder QST som også indgår i mNIS+7, er mindre vigtige.

Alle nydiagnosticerede patienter indtastes i forskningsdatabase for småfiberpolyneuropati og har derfor i forskningsregi fået lavet basisundersøgelse med kvantitativ sensorisk test (QST) efter den tyske protokol, corneal confocal mikroskopi, sudoskan, smertemapping, COMPASS-31 spørgeskema til vurdering af autonom dysfunktion og UENS til vurdering af småfiberfunktion.