

Medicinrådets protokol for vurdering af tafamidis til behandling af transthyretin-medieret amyloidose med kardiomyopati

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 den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og 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	72952
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 ansøgende virksomhed 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	6
4	Baggrund	6
4.1	Arvelig transthyretin amyloidose (hATTR)	6
4.2	Ikkearvelig ATTR (ATTRwt)	7
4.3	Symptomer	7
4.4	Diagnosticering	8
4.5	Nuværende behandling	8
4.6	Tafamidis	9
5	Kliniske spørgsmål	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1	9
5.2	Valg af effektmål	10
6	Litteratursøgning	12
7	Databehandling og analyse	13
8	Andre overvejelser	14
9	Referencer	16
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11	Versionslog	19

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Vyndaqel®
Generisk navn	Tafamidis
Firma	Pfizer
ATC-kode	N07XX08
Virkningsmekanisme	Tafamidis er en specifik stabilisator af transthyretin
Administration/dosis	Peroral 61 mg én gang daglig
Godkendt EMA-indikation	Til behandling af vildtype eller arvelig transthyretin-medieret amyloidose hos voksne patienter med kardiomyopati (ATTR-CM)

2 Forkortelser

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

SMD: *Standardized Mean Difference*

TTR: Transthyretin

Val: Valine

6MWT: 6 minutters gangtest

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tafamidis som mulig standardbehandling af patienter med transthyretin amyloidose med kardiomyopati. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende tafamidis modtaget den 4. december 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af tafamidis sammenlignet med gældende 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 retinolbindende protein bundet til retinol (vitamin A). Ca. 95 % af transthyretin produceres i leveren, mens en mindre mængde produceres i plexus choroideus og retina.

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

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

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

4.1 Arvelig transthyretin amyloidose (hATTR)

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

Den arvelige form for ATTR er yderst sjælden i Danmark. I alt 35 patienter fra [redacted] mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati [4]. Denne mutation, som findes [redacted] er exceptionel alvorlig. Sygdomsdebut sker i 40-50-års alderen, og sygdommen progredierer herefter hurtigt. Patienterne udvikler svær hjertesvigt og dør efter omkring to år uden behandling. Den danske mutation har 100 % penetrans. Danske patienter med arvelig ATTR-CM og p.Leu131Met (L111M)-mutation tilbydes derfor levertransplantation for at standse sygdomsudviklingen [4]. Transplantation af en rask lever medfører, at der ikke længere produceres mutant TTR fra leveren, og aflejringen af fibriller reduceres. Levertransplantation standser oftest progression i sygdommen, men remission af symptomer er sjælden. Det er derfor væsentligt, at levertransplantation gives

tidligt i sygdomsforløbet. Der er ofte ventetid på en levertransplantation, og i den venteperiode er der risiko for betydende sygdomsprogression. Uden levertransplantation har patienterne en dårlig prognose med medianlevetid på to år efter, at diagnosen er stillet. En levertransplantation er et invasivt indgreb, der i sig selv er forbundet med en vis risiko for død og følgesygdomme af den medicin, der gives i forbindelse med transplantationen. 5-årsoverlevelsen efter transplantation er ca. 85 %, og fagudvalget vurderer, at for hovedparten af patienterne opnås derefter en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningens.

Incidens og prævalens

Arvelig ATTR med kardiomyopati er en meget sjælden sygdom. Der kendes 35 patienter [redacted]. Fagudvalget estimerer, at det ikke er sandsynligt, at man vil finde flere familier med hATTR-CM ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Estimatet omkring fremtidig incidens er behæftet med usikkerhed.

4.2 Ikkearvelig ATTR (ATTRwt)

Ved ATTRwt skyldes aflejringerne af amyloide fibriller at vildtype transthyretin misfoldes. De misfoldede amyloide fibriller bestående af vildtype transthyretin aflejres primært i hjertevæv (ATTRwt-CM). Sygdommen er relateret til stigende alder, men årsagen til at nogle får sygdommen, mens andre ikke gør, er endnu ukendt. Det har længe har været kendt fra obduktionsundersøgelser, at amyloidaflejring af transthyretin er til stede i hjertet i op til 25 % af ældre mennesker uden nødvendigvis at give symptomer på sygdom [5]. Dog anses det kliniske syndrom som en sjælden sygdom, som overvejende findes hos ældre mænd med kliniske tegn på restriktiv kardiomyopati, muligvis aortastenose og ofte med tillæg af karpaltunnelsyndrom [5].

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

Incidens og prævalens

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

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

4.3 Symptomer

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

ventrikelfunktion. Systolefunktionen og myokardiets tykkelse er som hovedregel normale. Vægtykkelserne i ventriklerne er væsentligt forøget [7]. Symptomerne på hjertepåvirkning inkluderer typisk åndenød, nedsat fysisk kapacitet, træthed og ødemer. Andre symptomer kan være svimmelhed, besvimelser, anginalignende smerter, arytmier og atrieflimmer.

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

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

4.4 Diagnosticering

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

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

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

4.5 Nuværende behandling

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

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

Behandlingen af ATTRwt-CM i Danmark har hidtil primært bestået af symptombehandling af de påvirkede organer. Den medicinske behandling af hjertesvigt hos patienter med ATTRwt-CM omfatter anvendelsen af diuretika. Andre lægemidler, som normalt er tilgængelig for hjertesvigtpatienter, såsom ACE-hæmmere,

kalciumentagonister, betablokkere og digoxin, er ikke rekommanderet til patienter med ATTR-CM og bør anvendes med forsigtighed, da disse generelt ikke er veltolererede pga. hypotension [2,10]. Pacemakerbehandling kan blive nødvendig.

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

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

4.6 Tafamidis

Tafamidis er en specifik stabilisator af transthyretinproteinet TTR. Tafamidis virker på proteinniveau ved at binde til både muteret og vildtype TTR og stabiliserer herved TTR tetramer-formationen. Herved hæmmer det dissociationen til monomerer, som er det hastighedsbegrænsende trin i formationen af amyloide fragmenter. Derfor forventes tafamidis at kunne bremse sygdomsudviklingen [11,12].

Dosering

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

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

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

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med vildtype eller arvelig transthyretin-medieret amyloidose med kardiomyopati.

Intervention

Peroral tafamidis 61 mg én 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 punktestimater 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 i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

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

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

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

Kritiske effektmål

Overlevelse

Overlevelse er et kritisk effektmål, da ATTR-CM er livstruende og medfører forkortet levetid. Fagudvalget ønsker at vurdere effektmålet på baggrund af en hazard ratio for dødelighed og en overlevelseshastighed. Fase III-studiet ATTR-ACT har en opfølgningstid på 30 måneder [12], og det vurderes at være en relevant tidshorisont for måling af overlevelseshastigheden. Fagudvalget vurderer, at i dansk klinisk praksis er ca. 60 % i live efter 30 måneder. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, svarende til at 20 flere patienter er i live efter 30 måneder i en population på 400 patienter. Dette svarer til, at der ved 30 måneder er 260 i live ved behandling med tafamidis vs. 240 uden behandling med tafamidis.

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

Livskvalitet

ATTR-CM er en sygdom, der påvirker patienternes livskvalitet, og det er derfor et kritisk effektmål. Inden for kardiomyopati anvendes ofte måleværktøjet Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire til måling af livskvalitet. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) er et valideret måleværktøj for patienter med kronisk hjertesvigt. Værktøjet indeholder 23 elementer, der kvantificerer fysisk funktion, symptomer (hyppighed, sværhedsgrad og nylige ændringer), social funktion og livskvalitet [13]. Skalaen går fra 0-100 hvor en lavere værdi betyder dårligere livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at dette måleredskab vil være passende til at vurdere livskvalitet for patienter med ATTR-CM. For en gruppe af hjertesvigtpatienter er en gennemsnitlig forskel på 5 point i KCCQ-Overall Summary (KCCQ-OS)-score vist at være den mindste klinisk relevante ændring [14]. Fagudvalget vurderer, at denne forskel kan anses for at være repræsentativ for patienter med ATTR-CM.

Vigtige effektmål

Hospitalsindlæggelser relateret til kardiovaskulære sygdom

Patienter med ATTR-CM vil have en overhyppighed af indlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom. Hospitalsindlæggelse er et patientnært effektmål. Indlæggelse på et hospital er betydende for patientens livskvalitet, herunder sygdomsfølelse. Det har samtidig betydning for patientens prognose, idet en indlæggelse kan medføre øget risiko for den næste indlæggelse og for død. Det er derfor relevant, om en ny behandling kan nedbringe antallet af indlæggelser i forhold til komparator. En reduktion i antal indlæggelser vil afspejle bedre tilstand også de dage patienten ikke er indlagt. Fagudvalget vurderer, at det er relevant se på alle kardiovaskulære årsager til indlæggelser, herunder hjertesvigt, arytmier, akut koronart syndrom, apopleksi og operationer (herunder indsættelser af pacemaker). I et observationelt studie fra UK National Amyloidosis Centre blev patienter i gennemsnit indlagt 2 gange pr. år [5]. I det foreliggende studie på tafamidis er det årlige gennemsnit noget lavere med 0,7 indlæggelser pr. år [12]. Fagudvalget vurderer, at danske patienter med ATTRwt-CM i gennemsnit indlægges en gang pr. år. Dette estimat er baseret på, at vi i Danmark i stigende grad diagnosticerer patienterne tidligere i sygdomsforløbet.

Fagudvalget vil vurdere gennemsnitlige antal årlige indlæggelser relateret til kardiovaskulær sygdom. Ud fra ovenstående beskrivelse og estimat vurderer fagudvalget, at det er klinisk relevant, hvis man kan nedbringe antallet af indlæggelser med 15 %. Ved én indlæggelse pr. år pr. patient svarer en 15 % reduktion til, at man behandler ~7 patienter i et år og undgår én indlæggelse ('numbers needed to treat' ~7). Da tafamidis ikke stopper sygdommen, men blot reducerer progressionshastigheden, må patienterne på den lange bane dog forvente at blive indlagt lige så mange gange.

6-minutters gangtest

Patienternes fysiske funktionalitet falder, mens sygdommen ATTR-CM skrider frem, hvilket påvirker deres evne til selv at klare dagligdagens gøremål som f.eks. gang til offentlig transport og indkøb.

6-minutters gangtest (6MWT) er en udbredt test og et standardiseret mål for funktionel træningskapacitet, som er anvendelig til patienter med hjertesvigt og til patienter med andre hjertesygdomme og lungesygdomme [15]. Fagudvalget er fortrolige med testen og anvender den i klinikken.

En systematisk oversigtsartikel fra 2012 konkluderede, at den mindste klinisk relevante forskel for 6MWT for kroniske hjertesvigtpatienter var omkring 45 meter [16]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne på den gennemsnitlige ændring fra baseline er 45 meter.

Bivirkninger

Fagudvalget ønsker at vurdere risikoen for bivirkninger ved behandling med tafamidis.

Der ønskes en opgørelse over andelen af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger (adverse reactions – AR). Den mindste klinisk relevante forskel i andel, der oplever bivirkninger, vurderes at være 15 %-point.

Fagudvalget ønsker herudover kvalitativt at vurdere håndterbarhed, alvorlighed og tyngde af bivirkningsprofilen for tafamidis baseret på studiedata og EMAs produktresumé.

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.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor tafamidis er sammenlignet direkte med placebo.

Virksomheden skal søge efter studier, der kan anvendes til en direkte sammenligning af tafamidis og placebo. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan ses herunder. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for det aktuelle lægemiddel.

MEDLINE (via PubMed) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#1	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]	Søgetermer for population
#2	ATTR[tiab] OR ATTRwt[tiab] OR hATTR[tiab] OR ATTR-ACT[tiab] OR ATTR-CM[tiab] OR TTR-CM[tiab]	
#3	transthyretin[tiab] AND (amyloid[tiab] OR amyloidosis[tiab])	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	Cardiomyopathies[mh] OR cardiomyopathy[tiab] OR cardiomyopathies[tiab] OR cardiac[tiab]	Søgetermer for interventionen
#6	#4 AND #5	
#7	tafamidis[nm]	
#8	tafamidis[tiab] OR vyndaquel*[tiab]	Kombination af population og intervention
#9	#7 OR #8	
#10	#6 AND #9	RCT-filter
#11	(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])	
#12	#10 AND #11	Endelig søgning

CENTRAL (via Cochrane Library) <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	(tafamidis OR vyndaqel*):ti,ab,kw	Søgetermer for 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	
#6	#1 NOT #5	Endelig søgning

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere 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 studiedesign end RCT ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte 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 x 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 standardafvigelse 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

Dosis 80 mg vs. 20 mg

Til indikationen hATTR med polyneuropati er den godkendte dosering 20 mg tafamidis meglumine, hvorimod den er højere til ATTR med kardiomyopati. Ansøger bedes redegøre for valg af dosis 61 mg tafamidis (svarende til 80 mg tafamidis meglumine) fremfor en dosis bioækvivalent med 20 mg tafamidis meglumine til denne indikation. Ansøger bedes desuden redegøre for anvendelsen af de poolede analyser for tafamidis 20 mg og 80 mg.

Fagudvalget ønsker separate analyser for de to anvendte doseringer og vil vurdere overensstemmelse mellem resultaterne. Fagudvalget ønsker bivirkninger opgjort for de to doseringer separat.

Opdeling på hATTR vs. ATTRwt

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

Opdeling i sygdomsstadier

I publicerede studier på tafamidis er det indikeret, at patienter i tidlige sygdomsstadier har størst gavn af behandling [12,17].

Fagudvalget ønsker derfor at vurdere, om patienter i forskellige sygdomsstadier vil have lige stor effekt af behandling med tafamidis. Fagudvalget ønsker derfor analyser, som er opdelt på NYHA-klasser.

Fagudvalget ønsker herudover analyser, som er opdelt på NAC disease-stage ud fra værdier af NT-ProBNP og eGFR.

Fagudvalget vil vurdere data for disse opdelinger i sygdomsstadier med henblik på en eventuel differentiering af effekt. Fagudvalget vil i den forbindelse vurdere, om de to måder at inddele sygdommen på giver enslydende resultater. Fagudvalget mener, det er essentielt med en opdeling på begge disse måder, da NYHA-klassifikation er forbundet med en vis subjektivitet, mens NAC disease-stage klassificeres objektivt på baggrund af blodprøvemålinger.

Opstart og seponering

Fagudvalget vil formulere forslag til kriterier for opstart, monitorering af effekt og seponering af tafamidis i vurderingsrapporten.

9 Referencer

1. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31.
2. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(7):398–408.
3. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: Adam M. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: GeneReviews® [Internet];
4. Nelson LM, Penninga L, Villadsen GE, Mølgaard H, Eiskjaer H, Hillingsø JG, et al. Outcome in patients treated with isolated liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis to prevent cardiomyopathy. *Clin Transplant.* 2015;29(12):1098–104.
5. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2019;140(1):16–26.
6. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Tafamidis for treatment of senile systemic amyloidosis. 2012.
7. Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning Myokardiesygdomme. 2019.
8. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels 9th ed. Little, Brown; 1994.
9. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2799–806.
10. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2872–91.
11. EMA. Vyndaquel: EPAR - Public assesment report. 2011.
12. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007–16.
13. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1245–55.
14. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J.* 2005;150(4):707–15.
15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111–7.
16. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating Clinically Meaningful Change in the Six-minute Walk Test in Individuals with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2012;23(3):5–15.
17. 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.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpeging 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
Jens Michael Hertz Professor, overlæge	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Astrid Juhl Terkelsen Speciallæge i Neurologi	Inviteret af formanden
Karen Rudolf Forsknings- og udviklingsterapeut, ambulatorieleder	Inviteret af formanden
Birthe Byskov Holm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Ehm Andersson Galijatovic (projekt- og metodeansvarlig)
Karen Kleberg Hansen (projektdeltager)
Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Annemette Anker Nielsen (teamleder)

Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet:

Heidi Møller Johnsen (projektdeltager)

11 Versionslog

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