

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019\_038

Tafamidis (Vyndaqel) til  
behandling av voksne pasienter  
med transtyretinamyloidose og  
kardiomyopati (ATTR-CM)

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

10-09-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Vyndaqel (tafamidis). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Vyndaqel i henhold til bestilling [ID2019\\_038](#), og godkjent preparatomtale for Vyndaqel til voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM).

Behandling med tafamidis sammenlignes med placebo i en kostnad per QALY-analyse (CUA). Både tafamidis og placebo gis i tillegg til standardbehandling (BSC) ved hjertesvikt forårsaket av restriktiv kardiomyopati. Indikasjonen omfatter behandling av pasienter med arvelig (hereditær) hATTR-CM og villtype (også kalt senil systemisk) wtATTR-CM.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten Pfizer Norge AS.

### Pasientgrunnlag i Norge

ATTR-CM er en underdiagnostisert sykdom. Det er vanskelig å anslå pasientgrunnlag i Norge, men det er grunn til å anta at antallet ligger mellom 400 og noen tusen pasienter i år fem. Pasientanslagene er usikre og er basert på anslag fra firma, klinikere, prevalens med økende pasientalder, mulig økt diagnostisering kommende år, samt en antagelse om at det per i dag kun vil være aktuelt å behandle pasienter med diagnostisert sykdom i NYHA klasse I-II, hvorav klasse II utgjør majoriteten.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ATTR-CM for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8,3-9 QALY, avhengig av fordelingen av pasienter med hATTR-CM.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Det tilbys ingen kausal behandling for ATTR-CM i norsk klinisk praksis i dag, og pasientene mottar standard støttebehandling (BSC) som ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati. Grad av hjertesvikt klassifiseres ved NYHA I-IV, hvor pasienter med mer alvorlige symptomer på sykdom henvises til diagnostisering og behandling i spesialisthelsetjenesten.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet (bivirkninger) av tafamidis ved behandling av ATTR-CM er undersøkt i ATTR-ACT studien, en blindet, fase III, randomisert klinisk studie med flere studiesentre. Studien inkluderte 441 pasienter. Legemiddelverket vurderer at studien er godt designet, men at resultatene fra ITT populasjonen ikke er direkte overførbare til norsk klinisk praksis, ettersom en høyere andel pasienter i studien hadde hATTR-CM enn i Norge (24 % sammenlignet med 1-8 %), og fordi man i norsk klinisk praksis ikke vil behandle pasienter i NYHA klasse III (32 % av studiepopulasjonen).

Behandlingstiden i studien var 30 måneder. Pasientene kunne motta tafamidis etter ATTR-ACT studien i en åpen, enkeltarmet oppfølgingsstudie. Median oppfølgingstid i begge studier var samlet 36 måneder

ved siste datakutt i oppfølgingsstudien, for ITT populasjonen var dødeligheten (OS) på dette tidspunktet signifikant lavere enn i tafamidis/tafamidis (T/T) armen sammenlignet med placebo/tafamidis (P/T) armen. Dødeligheten var også signifikant lavere i subgruppen med wtATTR pasienter, mens det ikke ble vist statistisk signifikante forskjeller i hATTR-subgruppen hvor pasientantallet var relativt lavt, men også her var det en positiv trend av klinisk betydning med færre OS hendelser.

For NYHA klasse I-II var dødeligheten signifikant lavere i T/T armen sammenlignet med P/T armen, og her var det også en lavere risiko for sykehusinnleggelse grunnet kardiovaskulære hendelser.

For NYHA klasse III var det ikke vist signifikante OS forskjeller mellom tafamidis og placebo, samtidig som risikoen for sykehusinnleggelse var høyere i tafamidis-armen.

Preparatomtalen for tafamidis sier at behandling bør starte så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, når den kliniske effekten på sykdomsprogresjonen kan være mer åpenbar. Dersom det foreligger mer fremskreden amyloid-relatert hjerteskade, som ved NYHA klasse III, skal imidlertid beslutningen om å starte eller opprettholde behandlingen foretas av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati. Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at det basert på den informasjonen som er tilgjengelig per i dag, ikke er grunnlag for å behandle pasienter i NYHA klasse III med tafamidis.

Legemiddelverket vurderer derfor at det i norsk klinisk praksis er aktuelt å behandle pasienter som er diagnostisert med ATTR-CM i NYHA klasse I-II, men i praksis vil få eller ingen pasienter årlig diagnostiseres med ATTR-CM i NYHA klasse I.

For å kunne vurdere behandlingseffekt med fordeling av genotype og NYHA klasse som ved norske forhold har Legemiddelverket gjort separate analyser for hATTR-CM og wtATTR-CM, for deretter å presentere en IKER/APT ved NYHA I-II der andelen hATTR-CM pasienter er mellom 1-8 % i norsk klinisk praksis.

### **Sikkerhet**

Frekvensen av bivirkninger hos pasienter behandlet med tafamidis, var generelt lik og sammenlignbar med placebo. Følgende bivirkninger ble rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med tafamidis sammenlignet med placebo: flatulens [8 pasienter (4,5 %) versus 3 pasienter (1,7 %)] og økte leverfunksjonsverdier [6 pasienter (3,4 %) versus 2 pasienter (1,1 %)].

Legemiddelverket godtar at effekt og sikkerhetsdata fra ATTR-ACT studien inngår i den helseøkonomiske modellen.

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Andel hATTR-CM pasienter på 1-8 % vs. 24 %
- Behandlingsstart i NYHA klasse I-II vs. NYHA klasse I-III

- Samlede og aldersjusterte nyttevekter for subpopulasjonene
- Framskrivning av behandlingsvarighet med gompertz istedenfor eksponentiell funksjon
- Endrede kostnader for behandling i livets slutfase og antall spesialistbesøk

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Pasienter med wtATTR-CM:

2,27 millioner NOK per vunnet leveår

3,02 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Pasienter med hATTR-CM:

2,31 millioner NOK per vunnet leveår

2,93 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Legemiddelverket har gjort separate analyser for hATTR-CM og wtATTR-CM, IKER for disse populasjonene er tilnærmet like (2,97 – 3,03 millioner NOK.), og dette skyldes at modellen gir relativt like gevinster i kvalitetsjusterte leveår (2,9 - 3 QALYs), samtidig som behandlingsvarighet fremskrives med samme funksjon. Dette viser at legemiddelkostnaden påvirker kostnad-effekt brøken i omtrent like stor grad for de to populasjonene.

Pfizer sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 1: Resultater fra firmaets analyse av ITT populasjonen

	Tafamidis + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader	7 824 698	247 354	7 577 344
Totale QALYs	4,06	1,75	2,31
Totale leveår	5,67	2,64	3,03
Merkostnad per vunnet QALY			3 274 857
Merkostnad per vunnet leveår			2 498 707

### Budsjettkonsekvenser

Prevalensen for wtATTR-CM øker med alder, og bl.a. anslås prevalensen basert på biopsi av hjertemuskulaturen til å være 20-25 % hos pasienter i åttiårene. Hos yngre pasienter er ATTR-CM sjeldnere, og hATTR-CM grunnet arvelige forandringer er også for sjelden å regne. ATTR-CM har lenge vært en underdiagnostisert sykdom, men den siste tiden har mindre invasive diagnostiske metoder blitt

tatt i bruk, og man forventer også økt oppmerksomhet om sykdommen nå som kausal behandling med tafamidis har fått markedsføringstillatelse i Norge.

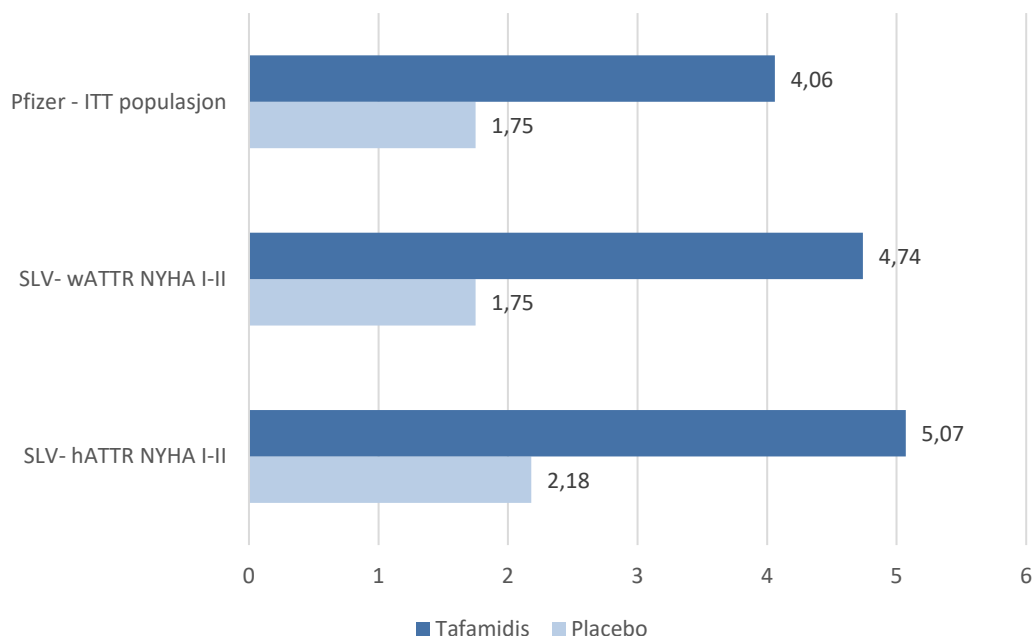
#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Dersom om lag 400 pasienter behandles vil utgiftene i år fem være rundt 657 millioner NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 518 millioner NOK. Dersom 3000 pasienter behandles i år fem vil de årlige utgiftene være 5,3 milliarder NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 4,3 milliarder NOK.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

ATTR-ACT studien var velldesignet og viste signifikant lengre overlevelse hos pasienter med ATTR-CM, NYHA klasse I-II.

Resultatene i den helseøkonomiske modellen er drevet av effekt på overlevelse og utgifter til tafamidis. Legemiddelverket har gjort en rekke scenarioanalyser i denne metodevurderingen, og generelt er IKER i svært liten grad sensitiv for andre endringer enn de parameterne som påvirker behandlingsvarighet/pris for tafamidis eller OS.



Figur 1: QALYs estimert i Legemiddelverket sine subgruppeanalyser og Pfizer sin hovedanalyse for ITT-populasjon.

SLV, Statens Legemiddelverk. hATTR, hereditær transtyretinamyloidose kardiomyopati. wtATTR, villtype transtyretinamyloidose kardiomyopati.

Legemiddelverket og Pfizer har beregnet QALY-resultater som ligger relativt nærmer hverandre, men Legemiddelverkets analyse gir en noe høyere gevinst i antallet tjente leveår enn hva Pfizer sin analyse estimerer (ca 3,8 sammenlignet med ca 3,0), og den inkrementelle QALY gevinsten noe høyere (ca 3,0 sammenlignet med ca 2,31). Legemiddelutgiftene for tafamidis er svært høye med en maks AUP ekskl. mva. på om lag 150 000 NOK per måned. I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER 3,0 millioner NOK. Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) vil håndtere eventuelt pristilbud fra Pfizer og skrive et eget prisnotat.

Det foreligger lite litteratur for den norske pasientpopulasjonen med ATTR-CM, og det er heller ikke erfaring med behandling av tafamidis for den aktuelle indikasjonen i norsk klinisk praksis. Per i dag henvises ikke pasienter med sykdom i NYHA klasse I til spesialisthelsetjenesten med mindre hATTR-CM er kjent i familien, og de fleste pasientene som diagnostiseres har wtATTR-CM i NYHA klasse III. Det har ikke vært mulig for Legemiddelverket å gjøre separate analyser for NYHA klasse I og II, og IKER er basert på effektdata for NYHA I-II. Trolig vil relativ effekt være bedre om behandling startes i NYHA klasse I sammenlignet med NYHA klasse II, men samtidig vil behandlingskostnader være høyere grunnet lengre behandlingstid før pasientene progredierer til NYHA klasse III. Legemiddelverket har ikke kunnet beregne om IKER blir høyere eller lavere dersom tilnærmet alle pasientene i modellen vil motta behandling i NYHA klasse II slik som man antar at tilfellet vil være i norsk klinisk praksis.

I ATTR-ACT studien kunne pasientene motta tafamidis livet ut, og både Pfizer og Legemiddelverket antar i sine basecases at en god del pasienter står på behandling livet ut. I norsk klinisk praksis vil man imidlertid trolig stoppe behandlingen tidligere, f.eks. ved tap av effekt/sykdomsprogresjon. På generelt grunnlag vil ikke Legemiddelverket ensidig justere behandlingstid i en analyse, uten å samtidig justere for påvirkning på effekt, i dette tilfellet OS. Det foreligger ikke grunnlag for å justere OS i analysen, og Legemiddelverket velger derfor i sin hovedanalyse heller ikke å nedjustere behandlingsvarigheten. Samtidig aksepterer Legemiddelverket at det ikke er modellert utgifter til svinn av tafamidis i de tilfellene utleverte pakninger/kapsler med legemiddelet må destrueres grunnet uplanlagt behandlingsstopp.

Ettersom det er noe avvik mellom hvilke pasienter som mottok behandling i ATTR-ACT studien og hvilke pasienter man forventer å behandle i norsk klinisk praksis, samt hvor lenge man vil behandle pasientene, er det knyttet usikkerhet til størrelsesorden av IKER. Av samme grunn, samt stor variasjon i estimert antall pasienter som vil være aktuelle for behandling, er det også knyttet usikkerhet til budsjettkonsekvensene.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	3
INNHALDFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	12
1.2 TRANSTYRETIN-AMYLOIDOSE MED KARDIOMYOPATI (ATTR-CM) .....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	15
1.4 BEHANDLING AV ATTR-CM.....	17
1.4.1 <i>Behandling med tafamidis</i> .....	17
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	17
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	18
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>19</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	19
<b>3 PICO.....</b>	<b>22</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	22
3.2 INTERVENSJON .....	26
3.3 KOMPARATOR .....	29
3.4 UTFALLSMÅL.....	30
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	30
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	35
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	37
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>41</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	41
4.1.1 <i>Ekstrapolering av OS</i> .....	43
4.1.2 <i>Behandlingsvarighet</i> .....	49
4.1.3 <i>Overgangssannsynligheter mellom NYHA-klasser og ekstrapolering av disse</i> .....	52



4.1.4	<i>Analyseperspektiv</i> .....	54
4.1.5	<i>Kostnader (input data)</i> .....	54
4.2	RESULTATER.....	59
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i> .....	59
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i> .....	60
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	62
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	62
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	64
6	OPPSUMMERING .....	66
	REFERANSER.....	70
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	72
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	76
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i> .....	76
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	76
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> .....	77
	<i>6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	78
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	79
	APPENDIKS 5: FORDELING AV NYHA-KLASSER I DE HELSEØKONOMISKE MODELLENE.....	83
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	84

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2019_038. Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose hos voksne med kardiomyopati
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Pfizer
<b>Preparat:</b>	Vyndaqel
<b>Virkestoff:</b>	Tafamidis
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av voksne pasienter med villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM).
<b>ATC-nr:</b>	N07XX08
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-03-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-02-2020
Klinikere kontaktet for første gang	17-03-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	18-02-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	09-03-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	27-03-2020 og i flere omganger
Rapport ferdigstilt:	10-09-2020
Saksbehandlingstid:	216 dager hvorav 135 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 81 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Victoria Fife Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Rune Wiseth Tale Wien Reidar Bjørnerheim Erik Fink Eriksen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

---

6MWT	6 minutes walking test
AIC	Akaike's Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUC	Arealet under kurven
AUP	Apotekets utsalgspris
ATTR	Transtyretinamyloidose
ATTR-CM	ATTR og kardiomyopati
ATTR-PN	ATTR og polynevropati
BIC	Bayesian Information Criterion
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body Mass Index
DCO	Data Cut-Off
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Den europeiske legemiddelmyndigheten
EF	Ejeksjonsfraksjon
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Fullt analyse sett
hATTR-CM	Hereditær (arvelig) ATTR-CM
HFpEF	Hjertesvikt med bevart EF
IKER	Inkrementell kostnad-effektratio
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOK	Norske kroner
NYHA	New York Heart Association, klassifikasjon av hjertesvikt
OS	Totaloverlevelse
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår

# 1 BAKGRUNN

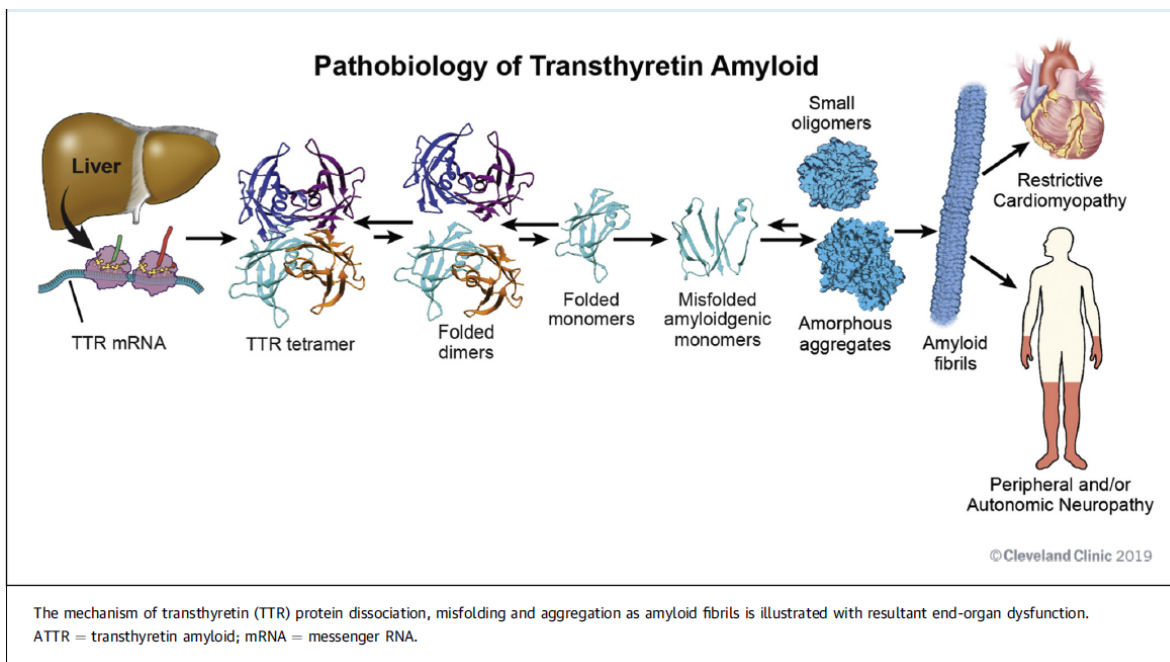
## 1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket vurderer prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av tafamidis i henhold til bestilling [ID2019\\_038](#), og godkjent preparatomtale for Vyndaqel (tafamidis) til voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM). Behandling med tafamidis sammenlignes med placebo i en kostnad per QALY-analyse. Både tafamidis og placebo gis i tillegg til standardbehandling ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati. Indikasjonen omfatter behandling av pasienter med arvelig (hereditær) hATTR-CM og villtype (også kalt senil systemisk) wtATTR-CM.

Den aktuelle indikasjonen som metodevurderes er en indikasjonsutvidelse godkjent i 2020. Fra før har tafamidis markedsført indikasjon for behandling av voksne pasienter med ATTR med stadium 1 symptomatisk polyneuropati for å forsinke perifer neurologisk forverring. Det er bestilt en metodevurdering av denne indikasjonen, [ID2018\\_062](#), men Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon fra Pfizer for denne enda.

## 1.2 TRANSTYRETIN-AMYLOIDOSE MED KARDIOMYOPATI (ATTR-CM)

Kardiomyopati er en tilstand som skyldes sykelige forandringer i selve hjertemuskelen, og ved restriktiv kardiomyopati har hjertemuskelen blitt stivere slik at blodfyllingen av hjertet er dårligere (1). Amyloidose er en gruppe sykdommer hvor normalt forekommende proteiner, eller muterte varianter av disse, endrer tredimensjonal struktur og danner amyloidfibriller (2).



Figur 2 Patobiologi av ATTR (3)

Ved transtyretin (TTR)-amyloidose (ATTR) har TTR proteiner som vanligvis sirkulerer fritt i serum/plasma endret struktur slik at de ikke lengre er løselige, men danner avleiringer som gir fenotypiske utslag i form av polynevropati (ATTR-PN) eller kardiomyopati (ATTR-CM) (4). ATTR-CM er en livstruende sykdom (5). TTR produseres i hovedsak i leveren, og den normale funksjonen i kroppen er å binde retinolbindende protein og tyroksin (6).

Det er to subgrupper av ATTR; arvelig/hereditær ATTR (hATTR) og villtype/senil systemisk ATTR (wtATTR). Ved wtATTR får TTR-proteinene får strukturelle endringer eller blir ustabile grunnet økende alder, mens det er arvelige mutasjoner som forårsaker feilfoldinger ved hATTR.

Tabell 2 Sykdomsløp og prognose ved hereditær og villtype ATTR-CM (3)

	Hereditary (hATTR-CM)	Wild-Type (wtATTR-CM)
Age of onset	Variable (30-80 yrs) dependent on the mutation	Average 75 yrs, usually >60 yrs
TTR genotype	Abnormal, single nucleotide mutation	Normal
Heritability	Autosomal dominant (50% chance of passage to offspring)	Not known to be heritable
Predominant countries of origin	Val122Ile: U.S., U.K., Western Africa Thr60Ala (Appalachian mutation): U.S., U.K. (predominately Northern part of Republic of Ireland) Val30Met: Sweden, Portugal, Japan Leu111Met: Denmark Ile68Leu: Italy	No known geographic disparities
Prevalence	Val122Ile genotype: 3.4% of African Americans (7) Thr60Ala genotype: ~1% of Northern part of Republic of Ireland (37)	Up to 25% with wtATTR deposits at autopsy 13% in hospitalized HFpEF with wall thickness >12 mm 6%–16% of patients undergoing AVR possibly 1%–3% >75 yrs of age
Median survival after diagnosis without treatment	~2.5 yrs* (Val122Ile)	~3.5 yrs*

\*Can be further risk stratified with cardiac biomarker staging systems.  
ATTR-CM = transthyretin amyloid cardiomyopathy; AVR = aortic valve replacement; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.

Tabell 3 Karakteristika ved villtype og hereditær ATTR-CM (7)

Mutation	Origin	Prevalence	Male:Female Ratio	Onset	Organs
SSA	World wide	25% >85 YRS	25-50:1	>60 YRS	Heart, ST
V122I	US Caribbean Africa	4% African American	1:1 gene (+) 3:1 disease	>65 YRS	Heart, PNS, ST
V30M	Portugal Sweden Japan	1:1000	2:1	>50 YRS	PN/ANS, Heart
T60A	UK Ireland	1% Northwest Ireland	2:1	>45 YRS	Heart, PNS/ANS

SSA – senile systemic amyloidosis, wild-type (no mutation)

ST – soft tissue

PNS – peripheral nervous system

ANS – autonomic nervous system

**hATTR:**

Det er påvist mer enn 80 patogene mutasjoner i TTR genet som kan gi amyloide avleiringer på myokard vev eller perifere nerver (7). Mutasjonene er autosomt dominante (5). Symptomer på polyneuropati og/eller kardiomyopati kan debutere så tidlig som i 30-50 års alder ved hATTR, men også > 65 år, dette er avhengig av genotypen (7, 8). Prevalensen av hATTR er svært sjelden på verdensbasis, og det er få tilfeller i Norge.

**wtATTR:**

Ved wtATTR kan amyloid substans bli avsatt rundt om i hele kroppen, men for majoriteten av pasientene gir symptomene utslag i en progressivt infiltrerende kardiomyopati (9). Symptomer på senil systemisk ATTR bryter gjerne ut etter fylte 70 år, og flest menn rammes av wtATTR. wtATTR er og har vært underdiagnostisert, og prevalensen er ukjent. Hos pasienter i åttiårene anslås prevalensen basert på biopsi av hjertemuskulaturen til å være 20-25 % (3).

Kronisk hjertesvikt er et klinisk syndrom og er endepunktet for mange forskjellige hjertelaterte sykdommer og lidelser. «Svikt» viser til hjertets pumpefunksjon og konsekvensene av at ventriklens evne til å fylles og/eller kontrahere er redusert (10). Ved ATTR-CM er symptomer på hjertesvikt framtreddende, og amyloidose med kardiomyopati mistenkes ved ulike kliniske trekk som synkope, arytmier, eller uforklart fortykning av venstre ventrikkelvegg vist på ekkokardiografi (11). Forutgående karpaltunnelsyndrom (symptomer ved innklemming av medianusnerven i håndleddet) er assosiert hos 34% av pasientene (9). Tidligere måtte diagnosen ATTR-CM stilles ved biopsi av endomyokard (EMB), men nå er også scintigrafi tatt i bruk. Mykordscintigrafi er en nukleærmedisinsk undersøkelse hvor det ved hjelp av radiofarmaka (Technetium-basert) lages snittbilder av hjertet og av blodforsyningen til de ulike områder av hjertemuskelen (11). Identifisering av TTR forløperproteiner ved immunohistokjemi eller massespektrometri og eksklusjon av andre typer amyloidose er også en del av diagnostiseringen (8).

AL (immunglobulin light chain)-amyloidose med hjerte involvering er en differensialdiagnose for ATTR-CM (9). AL-amyloidose er en monoklonal plasmacellesykdom hvor lette immunglobulin-kjeder produseres i overskudd av plasmacellekloner i benmargen og avleires i ulike organer (2).

Tabell 4 Forskjeller mellom AL med involvering av hjertet og ATTR-CM (9)

	Cardiac AL	Cardiac ATTR
Clinical	Plasma cell dyscrasia (paraprotein, elevated serum light chains, Bence Jones protein) Multi-organ involvement	Carpal tunnel syndrome common Older (>55) Family history* Peripheral/autonomic neuropathy†
Prognosis	6–12 months	3–5 years
Biomarkers	NT pro-BNP severely elevated	NT pro-BNP moderately elevated
Echo	Concentric wall thickening <15 mm	Concentric wall thickening >15 mm
Cardiovascular MRI	Circumferential subendocardial enhancement	Transmural enhancement, right ventricular involvement
SAP scintigraphy	Visceral uptake	Negative
<sup>99m</sup> Tc-DPD scintigraphy	Often negative	Strongly positive

\*Not senile systemic amyloidosis (SSA).

†Not reported in SSA or ATTR V122I.

NT pro-BNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SAP, serum amyloid P component (SAP); <sup>99m</sup>Tc-DPD, <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid.

En ejeksjonsfraksjon (EF) < 45 % er forenelig med diagnosen hjertesvikt, men det er ikke nødvendigvis noen klar sammenheng mellom EF og grad av symptomer (10). Man kan også ha hjertesvikt med bevart EF (HFpEF), og ATTR er relativt vanlig blant pasienter med HFpEF (12).

Hjertesvikt kategoriseres ofte etter NYHA<sup>1</sup>-klasser (13):

I: Hjertesvikt uten kliniske symptomer.

II: Symptomer ved større fysiske anstrengelser (kan gå 2–3 etasjer i trapp sammenhengende).

III: Symptomer ved dagliglivets aktiviteter, rolig gange på flat vei.

IV: Symptomer i hvile eller ved minimal aktivitet.

NYHA klassifisering er basert på en standardisert, men subjektiv vurdering av pasientens funksjonsnivå og fysiske kapasitet. NYHA-klassene sier noe om graden av hjertesvikt og kan også si noe om effekten av behandlingen ved hjertesvikt (10).

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med ATTR-CM. Nærmere omtale finnes i appendiks 2.

<sup>1</sup> New York Heart Association

Alvorlighetsgrad og prognosetap avhenger av debutalder for sykdommen. Legemiddelverket har derfor beregnet et estimat for hATTR-CM (debutalder 60 år) og et for wtATTR-CM (debutalder 74 år), og så beregnet et vektet snitt.

En samlet beregning av alvorlighetsgrad for hele pasientpopulasjonen ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8.3 - 9 QALY, avhengig av hva fordelingen mellom hATTR-CM og wtATTR-CM er i den norske pasientpopulasjonen.



## 1.4 BEHANDLING AV ATTR-CM

### 1.4.1 Behandling med tafamidis

- Indikasjon

Tafamidis 61 mg er indisert for behandling av voksne med villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM), og det er denne indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen. I tillegg er Tafamidismeglumin 20 mg er indisert for behandling av transtyretinamyloidose med stadium 1 symptomatisk polynevropati (ATTR-PN) for å forsinke perifer nevrologisk forverring.

Både Tafamidis 61 mg og tafamidismeglumin 20 mg har begge handelsnavn Vyndaqel, men de respektive styrkene har markedsført indikasjon for henholdsvis ATTR-CM og ATTR-PN.

- Virkningsmekanisme

Tafamidis er en selektiv stabilisator av TTR. Tafamidis bindes til de to tyrosin-bindingsstedene på den medfødte tetramere formen av TTR, og forsinker dissosiasjon til monomerer, som er det hastighetsbestemmende trinnet i den amyloidogene prosessen.

- Dosering

Anbefalt dosering: 1 kapsel à 61 mg 1 gang daglig.

Behandling med tafamidis bør starte så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, når den kliniske effekten på sykdomsprogresjonen kan være mer åpenbar. Dersom det foreligger mer fremskreden amyloid-relatert hjertesvikt, som ved NYHA klasse III, skal imidlertid beslutningen om å starte eller opprettholde behandlingen foretas av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med amyloidose eller kardiomyopati. Det er begrenset mengde kliniske data for pasienter med NYHA klasse IV.

- Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger hos pasienter behandlet med tafamidis var generelt lik og sammenlignbar med placebo. Følgende bivirkninger ble rapportert hyppigere hos pasienter som ble behandlet med tafamidis sammenlignet med placebo: flatulens [8 pasienter (4,5 %) versus 3 pasienter (1,7 %)] og økte leverfunksjonsverdier [6 pasienter (3,4 %) versus 2 pasienter (1,1 %)]. En årsakssammenheng har ikke blitt fastslått.

For utfyllende opplysninger se preparatomtale for Vyndaqel (tafamidis 61 mg) (14).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er per i dag ingen nasjonale behandlingsretningslinjer spesifikk for ATTR-CM, men det finnes en nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom (15). Ifølge klinikere behandles ATTR-CM som hjertesvikt ved restriktiv kardiomyopati, uten kausal behandling, og man følger internasjonale retningslinjer som «2016 ESC<sup>2</sup> Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

---

<sup>2</sup> European Society of Cardiology

failure» og «2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy» (16, 17).

Behandlingsmål ved hjertesvikt er symptomlindring, redusert sykkelighet, færre sykehusinnleggelser og redusert dødelighet (10, 15). Standard sviktbehandling består av betablokkere (f.eks. metoprolol), ACE-hemmere<sup>3</sup> (f.eks. lisinopril) eller angiotensin II antagonister (f.eks. losartan), aldosteronantagonister (f.eks. spironolakton) og slyngediuretika (f.eks. furosemid), eventuelt også digitalisglykosider. NYHA I-II regnes som lett hjertesvikt, mens NYHA III-IV regnes som moderat-alvorlig hjertesvikt. Ved moderat-alvorlig svikt bør pasienten undersøkes av en spesialist. I slike tilfeller kan være aktuelt å øke dosene av ACE-hemmer og slyngediuretikum, samt å tillegge andre legemidler, for eksempel antitrombotiske legemidler. Se behandlingsretningslinjene for utfyllende beskrivelse (13, 15). Optimalisering av legemiddelregimet er ofte tidkrevende og foregår mange steder i egne hjertesviktpoliklinikker tilknyttet spesialisthelsetjenesten. Fastlegen har også en viktig rolle ved oppfølging av pasientene (10, 15). Klinikere Legemiddelverket har konferert med bekrefter at mange pasienter per i dag kommer til spesialisthelsetjenesten først når de er i NYHA klasse III-IV.

Den eneste sykdomsmodifiserende behandlingen som kan tilbys pasienter med ATTR-CM i dag er organtransplantasjon, men dette vil først og fremst være aktuelt å tilby pasienter med ATTR-CM forårsaket av mutasjoner. Disse pasientene er ofte yngre, og levertransplantasjon som fjerner produksjonen av feilfoldede TTR («kirurgisk genterapi») kan tilbys i tillegg til hjertetransplantasjon. Det er ikke kjent om noen norske pasienter med hATTR-CM per i dag har mottatt transplantasjoner. Hos pasienter med villtype ATTR-CM vil det bare være hjertetransplantasjon som er aktuelt, men grunnet mangel på organer prioriteres ofte ikke disse pasientene pga. høy alder. Hos eldre tyder det også på at sykdommen kan progrediere selv om pasienten mottar lever- og/eller hjertetransplantasjon (12).

Tafamidis er et nytt behandlingsprinsipp for pasienter med ATTR-CM, og skal brukes i tillegg til standard hjertesviktbehandling. Basert på et advisory board med norske kardiologer arrangert av Pfizer, anslår selskapet at om lag 1 650 pasienter har wtATTR-CM i Norge, og at flertallet har sykdom i NYHA klasse III. Pfizer antar videre at man vil se en økning i antallet diagnostiserte pasienter etter hvert som sykdommen blir bedre kjent. Dersom man vil behandle kun pasienter med NYHA klasse I og II med tafamidis, antar Pfizer at 130-400 pasienter vil behandles årlig i den kommende 5 års perioden. Klinikere Legemiddelverket har konferert mener det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter det kan være aktuelt å behandle, dette beskrives nærmere i kapittel 3.1.

### 1.4.3 Komparator

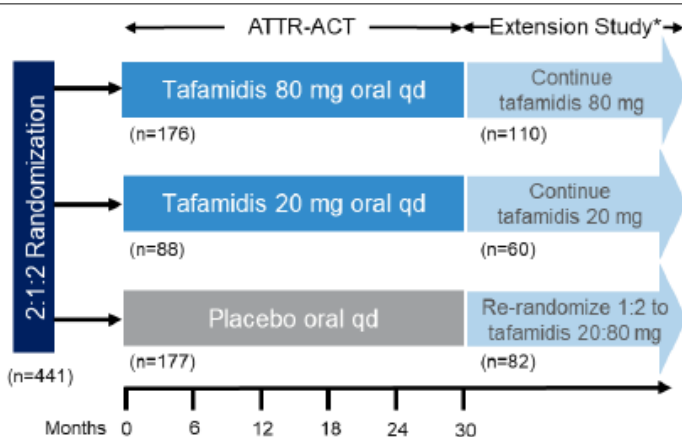
Basert på avnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er standard behandling ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati.

---

<sup>3</sup> ACE-hemmer: hemmer av angiotensinkonverterende enzym

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Effekt og sikkerhet av tafamidis ved behandling av ATTR-CM er undersøkt i ATTR-ACT studien, og denne studien ble også vurdert av EMA ved utstedelse av markedsføringstillatelse. ATTR-ACT var en blindet fase III RCT med flere studiesentre. Studien inkluderte 441 pasienter mellom desember 2013 og august 2015, og pasientene ble fordelt 2:1:2 mellom behandlingsarmene tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg og placebo. Tafamidis og placebo ble gitt i tillegg til pasientens standardbehandling ved hjertesvikt. Behandlingstiden i studien var 30 måneder (5). Pasienter fra alle behandlingsarmene kunne motta tafamidis etter ATTR-ACT i en oppfølgingsstudie. Median oppfølgingstid i begge studier var samlet 36 måneder ved siste datakutt i oppfølgingsstudien (18).



\*qd = once a day

Figur 3 Studiedesign ATTR-ACT med oppfølgingsstudien (kilde Pfizer)

Studiene B3460154 og B3461056 sammenlignet tafamidis (free acid) 61 mg med tafamidismeglumine 80 mg, disse omtales ikke nærmere i metodevurderingen. Tafamidis (free acid) 61 mg har fått markedsføringstillatelse, mens det i de pivotale studiene (ATTR-ACT pluss oppfølgingsstudien) var tafamidismeglumine som ble benyttet (8). I rapporten brukes "tafamidis" om både tafamidis (free acid) og tafamidismeglumine. Videre vil studieresultatene for tafamidismeglumin som det refereres til være poolede resultater for 20 mg og 80 mg.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 5: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære endepunkt
<b>ATTR-ACT (5, 12)</b> <a href="#">(NCT01994889)</a>  Blindet RCT i fase III. Ferdig 2018	Voksne pasienter med villtype eller hereditær ATTR-CM  N=441	Tafamidis 20 mg (N=88) eller 80 mg (N=176) i 30 måneder	Placebo (N=177) i 30 måneder	Endring mellom baseline og måned 30 for: Hierarkisk kombinasjon av hendelsene OS og frekvensen av sykehusinnleggelse grunnnet kardiovaskulære hendelser	Endring mellom baseline og måned 30 for: OS, frekvensen av sykehusinnleggelse grunnnet kardiovaskulære hendelser, 6MWT, KCCQ-OS, antall pasienter med død grunnnet kardiovaskulære hendelser  Endring mellom baseline og måned 1 for: Andel pasienter med TTR stabilisering
<b>Studie B3461045</b> <a href="#">(NCT02791230)</a>  Åpen RCT i fase III. Estimert ferdig i 2024.  = oppfølgingsstudien til ATTR-ACT	Voksne pasienter med villtype eller hereditær ATTR-CM  Kohort A: Pasienter fra ATTR-ACT Kohort B: Andre pasienter  N=2000	Tafamidis 20 mg eller 80 mg i opptil 60 måneder	Ingen	Endring mellom baseline og måned 60 for: OS og sikkerhet	Endring mellom baseline og måned 60 for: Død grunnnet kardiovaskulære hendelser, sykehusinnleggelse grunnnet CV og alle årsaker, KCCQ-OS, NYHA klassifisering, BMI, biomarkørene NT-proBNP og Troponin I

OS = totaloverlevelse, 6MWT = 6 minutes walking test, hvor langt en pasient kan gå 6 minutter, KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score,

#### Relevante, pågående tafamidis-studier:

- Oppfølgingsstudien til ATTR-ACT (Studie B3461045) er fremdeles pågående (se tabellen over).
- En liten (N=32) open label oppfølgingsstudie av pasienter med villtype eller hereditær ATTR-CM pågår også, her følges pasientene i opptil 10 år ([NCT00935012](#)).

I tillegg pågår en prospektiv registerstudie (THAOS sykdomsregister, [NCT00628745](#)), med hensikt å beskrive ATTR populasjonen og det naturlige sykdomsforløpet. Dette er en studie uten intervensjoner sponset av Pfizer.

#### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ATTR-ACT studien og oppfølgingsstudien undersøkte effekt og sikkerhet av å tillegge tafamidis til standardbehandling (BSC) ved hjertesvikt hos pasienter med ATTR-CM. ATTR-ACT var en RCT i fase III,

komparator i studien (BSC) tilsvarer norske klinisk praksis, og Legemiddelverket vurderer studien som robust og relevant for norske forhold. At studien var blindet reduserer faren for bias av subjektive endepunkter.

Det primære endepunktet var en hierarkisk analyse av to sekundære endepunkt; OS (totaloverlevelse, død alle årsaker) etterfulgt av frekvensen av sykehusinnleggelser grunnet kardiovaskulære hendelser (CV sykehusinnleggelse). OS er et hardt endepunkt som er relevant ved den aktuelle sykdommen.

Legemiddelverket mener at sykehusinnleggelser grunnet alle årsaker kunne ha vært relevant å inkludere i analysen, ettersom alle sykehusinnleggelser kanskje bedre kan fange opp den totale belastningen for pasient og helsetjenesten. Sykehusinnleggelser grunnet kardiomyopati er et mer spesifikt endepunkt som er direkte knyttet til sykdomsprogresjon, og regnes som relevant i denne sammenhengen.

Andre sekundære endepunkter som TTR stabilisering og 6MWT regnes også som relevante.

I studien mottok pasientene tafamidis 80 mg og 20 mg, resultatene viser relativt like punktestimater for OS og CV sykehusinnleggelser, jfr kapittel 3.4.1. Å gjøre en analyse på poolede data bidrar til at flere pasienter inngår i studiepopulasjonen som analyseres. Legemiddelverket har derfor akseptert å benytte poolede data i sin analyse.

Relativ effekt er etablert for 30 måneder fra ATTR-ACT. For OS ble ikke medianverdier nådd utover studieperioden og disse regnes derfor som umodne, noe som bidrar til usikkerhet ved estimering av relativ effekt i et livstidsperspektiv. For behandling med tafamidis foreligger data med opptil 49 måneder oppfølgingstid, og en median oppfølgingstid på 36 måneder. Det foreligger ikke oppfølgingsdata utover 30 måneder for komparatorarmen.

Pasientpopulasjonen i, og dermed resultatene fra, ITT analysen er ikke direkte overførbare til norsk klinisk praksis og vil ikke brukes i Legemiddelverkets videre analyser. Mellom annet hadde en høyere andel pasienter i studien hereditær ATTR-CM, og i norsk klinisk praksis vil man trolig ikke behandle pasienter i NYHA klasse III, jfr kapittel 3.1 og 3.2. Studien hadde ikke statistisk styrke for å evaluere respons utfra TTR genotype, eller baseline NYHA klassifisering. Subgruppeanalyser ble imidlertid gjort for å utforske effekt innenfor subgrupper relevante for norsk klinisk praksis.

## 3 PICO<sup>4</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Det er sparsomt med informasjon i litteraturen om den norske populasjonen med ATTR, og Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere som har gitt supplerende informasjon om pasientgruppen samt hvilken behandling de mottar. En årsak til at det er publisert lite norsk litteratur om sykdommen, er at man har manglet behandling rettet mot sykdomsårsaken. Nå som det kommer flere behandlinger for ATTR (i tillegg til tafamidis, også genterapier som inotersen og patisiran) vil påvisning ha terapeutisk konsekvens, og dette vil gi insentiver for presis diagnostikk. Transplantasjon av hjerte og ev. også lever gjøres i dag i svært liten grad. Kardiologer har hittil stort sett mottatt henvisninger via nyremedisinsk avdeling, og ATTR-CM har vært behandlet som hjertesvikt ved restriktiv kardiomyopati, uten kausal behandling. Videre mottar kardiologene/spesialisthelsetjenesten sjelden henvisning på pasienter med svikt i NYHA klasse I, flertallet av de henviste pasientene er i NYHA klasse III per i dag.

Riktig behandling krever at man skiller mellom de ulike typene amyloidose, hvilket hittil har krevd hjertebiopsi. Framskritt i diagnostikk med en non-invasiv metode, f.o.m. 2016 DPD-scintigrafi (jfr kapittel 1.2), er vist å kunne erstatte biopsi for den hyppigst forekommende amyloidosen som affiserer hjertet, TTR-amyloidose (ATTR), gitt at AL-amyloidose er utelukket. Ifølge spesialister Legemiddelverket har konferert, vil det være kapasitet til å ta imot flere henvisninger for diagnostikk dersom sykdommen nå får større oppmerksomhet.

Klinikerne begrunner basert på overstående at det er god grunn til å tro at sykdommen i dag er underdiagnostisert.

hATTR: Klinikerne oppgir at det er svært få pasienter med hATTR-CM som det er aktuelle å behandle per i dag, anslagsvis 5-10 pasienter. Pasientene man kjenner til i dag er alle under 60 år. Norr- og Vesterbotten området (spesielt Skellefteå/Lycksele) i Sverige er endemisk område for TTR mutasjonen Val30Met. I Sverige er det i tillegg identifisert over 15 andre ulike mutasjoner, og norske klinikere antar at dersom man gjør flere genetiske utredninger også i Norge, så vil man kanskje også finne både flere pasienter med mutasjon, og også flere ulike typer mutasjoner. Antallet norske hATTR pasienter forventes derfor å øke noe om 5 år som følge av mer oppmerksomhet rundt diagnostikk, men fortsatt vil antallet trolig være lavt, anslagsvis i underkant av 30-50 pasienter. Klinikerne mener at det er vanskelig å anslå pasientantall, og anslagene er derfor svært usikre.

wtATTR: Klinikerne påpeker at det pga underdiagnostiseringen følgelig også er vanskelig å anslå antallet pasienter med wtATTR-CM. En kliniker antar at det om noen år kan være aktuelt å behandle noen tusen pasienter. En annen kliniker mener at det ikke er snakk om en så stor økning av diagnostierte pasienter,

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

ettersom man i lengre tid har vært bevisst på at gitte ekkokardiografiske funn kan skyldes amyloidose. Få norske tilfeller av wtATTR-CM er diagnostisert hos pasienter i 50-60 eller 80 årene, de fleste pasientene er i 70 årene.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at det ut fra de data som er tilgjengelig per i dag, er aktuelt å behandle pasienter med ATTR-CM i NYHA klasse I-II med tafamidis. For villtype vil det i praksis kun være pasienter med NYHA klasse II som diagnostiseres, mens pasienter med symptomer og kjent familiehistorie på hATTR-CM og genetisk testing kan fanges opp tidligere.

Klinikerne trekker også fram at det ved hjertesvikt og kardiomyopati generelt, så vil ofte pasienter som utvikler symptomer i yngre alder (40-60 år) ha en raskere progresjon/en mer aggressiv sykdomsutvikling enn eldre pasienter (>70 år).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Inklusjons- og eksklusjonskriterier fra ATTR-ACT studien er vist i tabellen under.

Tabell 6 Inklusjons- og eksklusjonskriterier fra ATTR-ACT studien (8)

Inclusion	Exclusion
<p>≥18 to ≤90 years of age,</p> <p>a history of heart failure evidenced by at least one prior hospitalization for heart failure or clinical evidence of heart failure (without hospitalization) requiring diuretics,</p> <p>a predominant cardiac phenotype; specifically, documented TTR-CM with either wild-type transthyretin or a variant transthyretin genotype (assessed by genotyping),</p> <p>evidence of cardiac involvement by echocardiography with an end-diastolic interventricular septal wall thickness &gt;12 mm.</p> <p>the presence of transthyretin amyloid deposits in biopsy tissue (amyloid demonstrated per appropriate stain such as Congo red or alcian blue stain),</p> <p>Transthyretin precursor protein identification by immunohistochemistry or mass spectrometry,</p> <p>Nuclear scintigraphy using <sup>99m</sup>Technetium-labeled pyrophosphate, hydroxymethylene diphosphonate, or 2-propanodicarboxylic acid is used as a confirmatory test of transthyretin involvement,</p> <p>a 6-minute walk test of &gt;100 m; so patients with advanced stage disease (NYHA functional class IV), unlikely to benefit, were not enrolled. Patients with variant TTR-CM, potentially more likely to have a mixed neurologic/cardiac phenotype, may also be more likely to experience difficulties completing this test,</p> <p>a plasma NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) concentration ≥600 pg/mL; to ensure patients included in the study have a cardiac cause for their symptoms and to ensure a sufficient event rate within the 30-month duration of the study.</p>	<p>a confirmed diagnosis of light-chain amyloidosis,</p> <p>previous treatment with tafamidis,</p> <p>an estimated glomerular filtration rate of &lt;25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and concurrent treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs,</p> <p>tauroursodeoxycholate and doxycycline, calcium channel blockers, or digitalis.</p> <p>modified body mass index of &lt;600 kg/m<sup>2</sup>. g/L</p> <p>heart failure not because of TTR-CM.</p>

I studien hadde om lag 24 % av pasientene hATTR-CM, mens om lag 76 % hadde wtATTR. I ITT populasjonen var gjennomsnittsalderen rundt 74 år, og 64,4-70,5 % av pasientene ble klassifisert til NYHA I-II, mens resterende til NYHA klasse III. Ingen pasienter ble klassifisert til NYHA klasse IV. Rundt 90 % av pasientene var menn. Ved inklusjon i studien sto pasientene på behandling som vist i tabellen under.

Tabell 7 Baseline medikamentell behandling i ATTR-ACT (5)

Characteristic	Pooled Tafamidis	Placebo
Baseline medications — no. (%)*		
Agents acting on renin-angiotensin system	69 (26.1)	48 (27.1)
Beta blockers	76 (28.8)	53 (29.9)
Diuretics	175 (66.3)	123 (69.5)
Antithrombotic agents	105 (39.8)	72 (40.7)

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen fra ATTR-ACT studien er representativ for norske forhold, med unntak av den relativt høye andelen av pasienter med hATTR. Klinikere som Legemiddelverket har konferert mener at flere pasienter med diagnostisert ATTR-CM i Norge trolig bruker ACE hemmer/angiotensin II antagonist og betablokkere.

Under vises pasientkarakteristika fordelt etter genotype wtATTR og hATTR).

Tabell 8 Baseline pasientkarakteristika fra ATTR-ACT studien fordelt på wtATTR og hATTR (kilde Pfizer)

Characteristic	Wild-type (ATTRwt) n=335	Variant (ATTRm) n=106
Age, mean (SD)	75.2 (6.4)	71.5 (8.0)
NYHA Class I, n (%)	30 (9.0)	7 (6.6)
NYHA Class II, n (%)	212 (63.3)	51 (48.1)
NYHA Class III, n (%)	93 (27.8)	48 (45.3)
6MWT distance, mean (SD) m	367.1 (117.8)	302.8 (127.0)
KCCQ-OS score, mean (SD)	67.7 (20.8)	63.5 (23.3)
Interventricular wall thickness, mean (SD) mm	16.5 (3.6)	16.3 (4.0)
LV Ejection Fraction, mean (SD) %	49.1 (9.5)	46.4 (11.2)
NT-proBNP, mean (SD) pg/mL	3714.5 (2861.0)	4516.5 (4102.1)

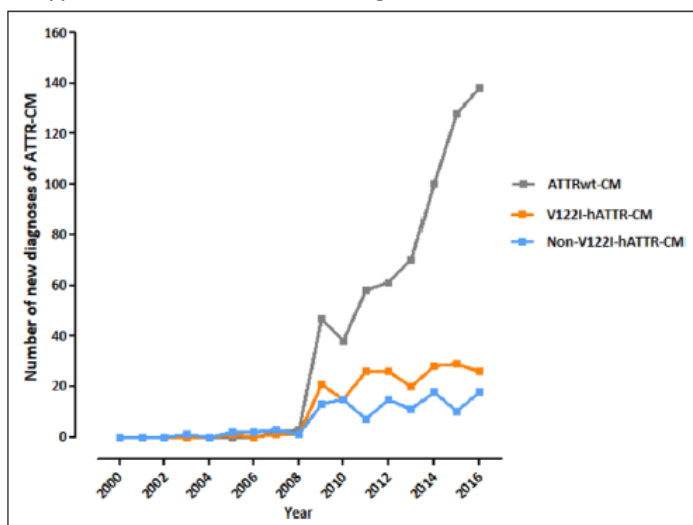


### Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den opprinnelige helseøkonomiske modellen inngikk data fra ITT populasjonen fra ATTR-ACT studien. På forespørsel fikk Legemiddelverket tilsendt oppdaterte modeller avgrenset ved NYHA klasse I-II og for gruppene hATTR-CM og wtATTR-CM, her var startalder 74,3 år i begge modeller.

### Legemiddelverkets vurdering

Det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter som vil diagnostiseres med hhv. hATTR-CM og wtATTR-CM i norsk klinisk praksis, og følgelig er det usikkert å skulle estimere et kvantitativt forhold mellom disse subpopulasjonene. Dersom rundt 5-30 personer har diagnosen hATTR-CM om fem år, og man samtidig har diagnostisert og behandler totalt 400 pasienter med ATTR-CM (slik som Pfizer antar), så vil andelen hATTR-CM utgjøre om lag 1-8 % av den norske populasjonen. Dersom det er snakk om at totalt 30 av for eksempel 3000 pasienter behandles for hATTR-CM om fem år, så vil hATTR-CM utgjøre om lag 1 % av de norske pasientene. Legemiddelverket antar at forholdstallene mellom hATTR-CM og wtATTR-CM vil være omtrentlig like uavhengig av om man starter behandling i NYHA klasse I-III eller I-II. Til sammenligning hadde om lag 24 % av pasientene hATTR-CM i ITT populasjonen av ATTR-ACT studien, og denne andelen vil ikke være representativ for norske forhold. Figuren under viser hvordan fordelingen mellom mutert og villtype ATTR-CM har endret seg de siste årene i UK.



Figur 4 Antallet nye ATTR-CM diagnoser i UK de siste årene (19).

De vanligste mutasjonene i studien var V122I, Thr60Ala og Ile68Leu (5), men ettersom det per i dag er diagnostisert så få pasienter med hATTR-CM i Norge, har ikke Legemiddelverket sett nærmere på disse genotypene kan sies å være representative for norske forhold.

I norsk klinisk praksis er det per i dag aktuelt å behandle pasienter med sykdom i NYHA klasse <III, og det antas at få pasienter i NYHA klasse I blir diagnostisert. Det er kun praktisk mulig å dele opp data fra ATTR-ACT studien for subpopulasjonene NYHA klasse I-II og NYHA klasse III, og det er derfor førstnevnte som inngår videre i Legemiddelverkets hovedanalyse. Modellering av NYHA klasse I-II kontra NYHA klasse II alene vil trolig derfor overestimere effekten og kostnadene noe, men det er ikke mulig å fastslå i hvilken størrelsesorden.

Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at pasientkarakteristika i ATTR-ACT studien er representative for norsk klinisk praksis, med unntak av at pasientene trolig er noe yngre for hereditær type av ATTR-CM i Norge. Ettersom det er så få pasienter i denne subpopulasjonen i Norge er det vanskelig å anslå alder nærmere, annet enn at de kjente pasientene per i dag alle er under 60 år.

Ettersom genotype og alder har prognostisk betydning (pasientene med hATTR lever kortere) og er relevant ved beregning av absolutt prognosetap (APT), vil pasientandelene mellom de to subgruppene påvirke den helseøkonomiske analysen, og Legemiddelverket velger derfor å gjøre to separate analyser for subpopulasjonene hATTR-CM og wtATTR-CM som deretter vektes (1-8 %). I ATTR-ACT studien var pasientene i hATTR-CM og wtATTR-CM hhv. 75 og 71,5 år gamle, Legemiddelverket vurderer at dette er representativt for wtATTR-CM i norsk populasjon, men at pasientene med hATTR-CM trolig er yngre i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket velger å endre alder for hATTR-CM til 60 år.

Studiepopulasjonen vurderes ut over de nevnte punktene generelt til å være representativ for norske forhold, med unntak av at flere pasienter trolig behandles med ACE hemmer/angiotensin II antagonist og betablokkere for restriktiv kardiomyopati i Norge. En eventuell underbehandling vil være like stor i begge behandlingsarmer. Legemiddelverkets totalvurdering er at resultater fra studien (nevnte subgrupper) er overførbare til norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket aksepterer at studiedata fra ATTR-ACT legges til grunn for analysen, men velger å gjøre separate subgruppeanalyser. Legemiddelverket gjør derfor to analyser; en basert på hATTR-CM med NYHA klasse I og II, og en basert på wtATTR-CM med NYHA klasse I og II. Deretter vektes analysene for samlede resultater (hATTR-CM vektes 1-8 %).

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Legemiddelverket antar at tafamidis (free acid) 61 mg vil bli lagt til standardbehandling ved restriktiv kardiomyopati i norsk klinisk praksis, og at behandlingen vil startes av spesialisthelsetjenesten etter at diagnosen ATTR-CM er bekreftet.

I henhold til markedsført indikasjon bør behandling med tafamidis starte så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, når den kliniske effekten på sykdomsprogresjonen kan være mer åpenbar, dvs være mer effektiv. Ved mistanke om ATTR-CM hos pasienter med tegn på hjertesvikt eller kardiomyopati i anamnesen, må etiologisk diagnose stilles for å bekrefte ATTR-CM og utelukke AL-amyloidose før behandlingsstart. Hensiktsmessige verktøy skal benyttes, f.eks. skjelettscintigrafi og blod-/urinprøver og/eller biopsi, og transtyretin-genotyping for klassifisering av villtype/arvelig variant (14). Dersom det foreligger mer fremskreden amyloid-relatert hjertesvikt, som ved NYHA klasse III, skal imidlertid beslutningen om å starte eller opprettholde behandlingen gjøres. Diagnostikk av ATTR-CM og start/videreføring av behandling med tafamidis vil gjøres i spesialisthelsetjenesten.

Kardiologer Legemiddelverket har konferert mener at det ut fra den kunnskapen man har per i dag, bare vil være aktuelt å behandle med tafamidis hos pasienter med hjertesvikt i NYHA klasse I-II, og at det er lite aktuelt å behandle pasienter i NYHA klasse III ettersom behandlingseffekten er mindre her (jfr kapittel 3.4.). I utgangspunktet er det da aktuelt å behandle alle pasienter som er diagnostisert i NYHA klasse I-II med tafamidis. Videre antas det at behandlingen vil avsluttes dersom man opplever manglende effekt, ved komorbiditeter osv. Ifølge klinikerne vil både pasienter på tafamidis, og andre pasienter som behandles for hjertesvikt i spesialisthelsetjenesten, følges opp hyppig, både med tanke på sykdomsutvikling og effekt/ev. tap av effekt av behandling. Mange av pasientene som er henvist til og er under behandling hos spesialisthelsetjenesten følges opp mange ganger per år via hjertesvikt poliklinikk og/eller hos fastlegen. Selv om hjertesvikt og klassifisering ved NYHA er subjektive vurderinger, så er det klare kriterier som benyttes av spesialisert helsepersonell som gjør disse vurderingene, og det er dermed ikke er vanskelig å identifisere pasienter med sykdom som progredierer eller ikke lengre ser ut til å ha effekt av behandlingen.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Pasientene i ATTR-ACT og oppfølgingsstudien mottok aktiv behandling med tafamidis meglumin 20 mg eller 80 mg. I Norge vil kun en styrke (tafamidis free-acid 61 mg) markedsføres for ATTR-CM.

I studien stoppet 53 pasienter (20,1 %) behandlingen med tafamidis midlertidig grunnet bivirkninger (5). Median og gjennomsnittlig behandlingstid med tafamidis var 29,8 måneder og 24,0 måneder, til sammenligning var studieperioden på 30 måneder (8).

Totalt avsluttet 91/264 pasienter (34,5 %) behandling med tafamidis permanent i løpet av ATTR-ACT studien (30 mnd), og for 39/91 pasienter (42,9 %) var årsaken at de døde. For de resterende 52/91 pasientene (57,1 %) skyldtes det andre årsaker som bivirkninger eller at de ikke lengre ønsket å være med i studien (kilde Pfizer).

Predefinert behandlingsetterlevelse ble i ATTR-ACT definert som  $\geq 80$  % av planlagte doser, og 97,2 % av pasientene hadde en slik etterlevelse (5).

Tabell 9 Behandlingsetterlevelse fra ATTR-ACT (8)

	Placebo (N=177) n (%)	Tafamidis 20 mg (N=88) n (%)	Tafamidis 80 mg (N=176) n (%)	Tafamidis 20 mg + 80 mg (N=264) n (%)
Overall				
<80%	5 (2.8)	4 (4.5)	3 (1.7)	7 (2.7)
80 – <90%	2 (1.1)	2 (2.3)	6 (3.4)	8 (3.0)
≥90%	161 (91.0)	78 (88.6)	158 (89.8)	236 (89.4)

Source: Module 5.3.5.3 B3461028 Cohort Safety Table 13.2.a

Compliance is defined as the total number of tablets actually taken by a subject divided by the number of tablets expected to be taken over treatment period times 100%.

Only those safety analysis subjects for whom adherence data was available and calculable are used in generating adherence statistics

### Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Det er anvendt en relativ doseintensitet (RDI) på 98,6 % og 96,61 % for hATTR og wtATTR i (NYHA I-II) modellene, basert på resultater fra ATTR-ACT studien. Det er ikke modellert svinn grunnet permanent avslutning av behandlingen.

I modellen er det lagt inn KM data for behandlingsvarighet.

Framskrivning av OS og behandlingsvarighet, samt overganger mellom NYHA klasser beskrives nærmere i kapittel 4.1.2-4.1.4.

### Legemiddelverkets vurdering

ATTR-CM er en progressiv sykdom og tafamidis er en sykdomsmodifiserende behandling med større klinisk nytte i tidlige stadier av sykdommen hvor man kan bremse irreversibel sykdomsutvikling. Tafamidis stabiliserer TTR, og har ikke løsende effekt på allerede avleirede fibriller. Den stabiliserende effekten på løselige TTR proteiner opphører når behandlingen med tafamidis avsluttes (8, 12).

I ITT populasjonen fra ATTR-ACT studien hadde 64-71 % av pasientene hjertesvikt i NYHA klasse I-II, mens de resterende pasientene hadde sykdom i NYHA klasse III. Pasienter som kunne gå < 100 meter på 6 minutter (6MWT) ble ekskludert fra ATTR-ACT studien, noe som ifølge Maurer et al i praksis ekskluderte pasienter med svikt i NYHA klasse IV, disse pasientene har langtkommet sykdom som man antok at ikke ville ha nytte av behandlingen (12).

En modellert RDI for wtATTR-CM og hATTR-CM er på hhv. på 96,61% og 98,6% vurderes å være i tråd med studiedata.

Pfizer antar basert på uttalelser fra et advisory board med norske klinikere at de fleste pasientene med ATTR-CM i Norge i dag har diagnostisert sykdom i NYHA klasse II eller III. Hvilken NYHA klasse pasientene tilhører har prognostisk betydning, overlevelse er korrelert med graden av hjertesvikt. En nylig publisert studie (Lane 2019) av britiske pasienter med ATTR-CM viser at i 42 % av tilfellene fikk pasientene diagnosen >4 år etter at de første hjertesymptomene oppsto, og at pasientene da i snitt hadde vært i kontakt med sykehus 17 (9-27) ganger før diagnosen ble stilt (19). Dersom ATTR-CM identifiseres tidligere

i forløpet etter hvert som oppmerksomheten om sykdommen øker, kan andelen pasienter med diagnostisert sykdom i NYHA klasse II ha økt i Norge om noen år.

Legemiddelverket aksepterer innsendt dokumentasjon, men modellerer behandling med tafamidis for pasienter med hATTR-CM, NYHA klasse I og II og wtATTR-CM, NYHA klasse I og II, basert på data fra ATTR-ACT studien.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

ATTR-CM er i dag behandlet som hjertesvikt ved restriktiv kardiomyopati, uten kausal behandling, som beskrevet i kapittel 1.4.2.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I ATTR-ACT studien ble placebo gitt i tillegg til den hjertesvikt behandlingen som pasientene allerede sto på ved inklusjon. Standard hjertesviktbehandling var ikke kontrollert i studien. Som kommentert i kapittel 3.1 vil antagelig flere pasienter i norsk klinisk praksis behandles med ACE hemmer og betablokker enn hva som var tilfelle i studien.

I ITT populasjonen av studien sto pasientene på placebo i median 27,9 måneder og i gjennomsnitt 22,0 måneder (8).

#### **Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Behandlingsvarighet for placebo + standard sviktbehandling modelleres ikke i modellen. Det er lagt inn kostnader for standard støttebehandling ved hjertesvikt i både intervensjonsarmen og komparatorarmen, disse presenteres i kapittel 4.1.2.

KM data for OS for placebo fra ATTR-ACT studien er lagt inn i den helseøkonomiske modellen.

Oppfølgingsstudien hadde ikke en placebo-arm, og har derfor ikke resultater som er relevante å modellere for komparator.

Framskrivning av OS, samt overganger mellom NYHA klasser beskrives nærmere i kapittel 4.1.2-4.1.4.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar at data fra ATTR-ACT studien inngår i den helseøkonomiske modellen for placebo. Legemiddelverket har ikke gått nærmere inn på hvilken betydning det har at færre studiepasienter mottok ACE hemmer og betablokker enn hva man kan forvente i norsk klinisk praksis, ettersom denne skjevheten var lik for både aktiv- og placebo armen.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

441 pasienter ble inkludert i ATTR-ACT studien, 264 pasienter i tafamidis-armen (poolet for 20 mg og 80 mg) og 177 pasienter i placebo-armen. Behandlingstiden i studien var 30 mnd (5).

**Det primære endepunktet** var en hierarkisk analyse av OS (alle årsaker) etterfulgt av frekvensen av sykehusinnleggelse grunnet kardiovaskulære hendelser (CV sykehusinnleggelse), utført vha Finkelstein-Schoenfeld metoden.

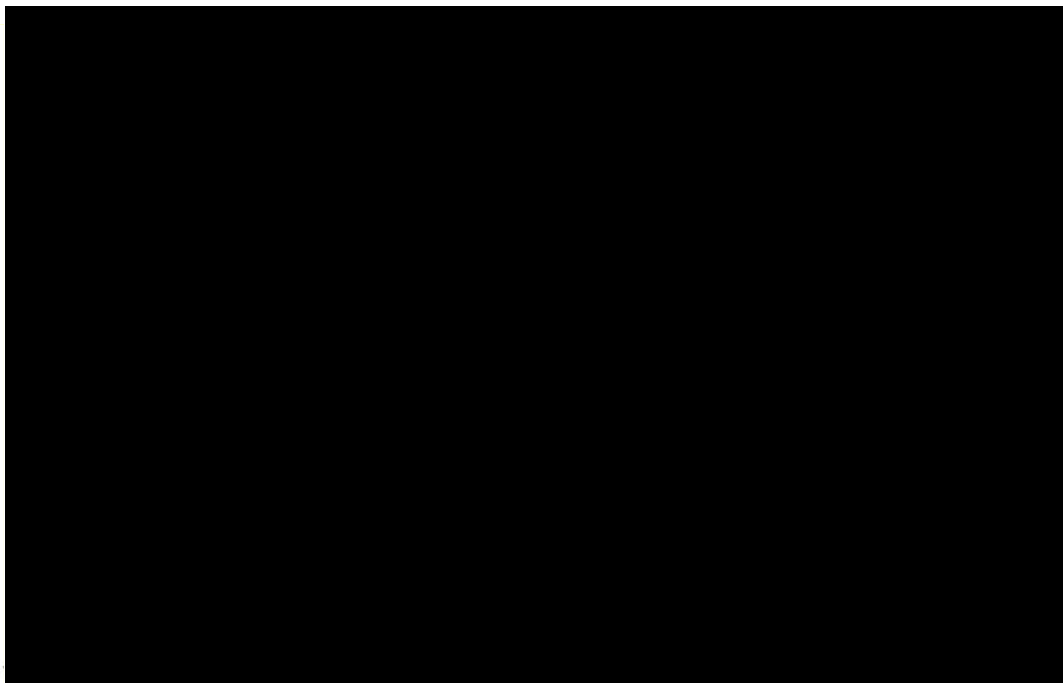
Tabell 10 Primæranalyse ved Finkelstein-Schoenfeld metoden (5)

A Primary Analysis, with Finkelstein–Schoenfeld Method					
	No. of Patients	P Value from Finkelstein–Schoenfeld Method	Win Ratio (95% CI)	Patients Alive at Mo 30 no. (%)	Average Cardiovascular-Related Hospitalizations during 30 Mo among Those Alive at Mo 30 per patient per yr
Pooled Tafamidis	264	<0.001	1.70 (1.26–2.29)	186 (70.5)	0.30
Placebo	177			101 (57.1)	0.46

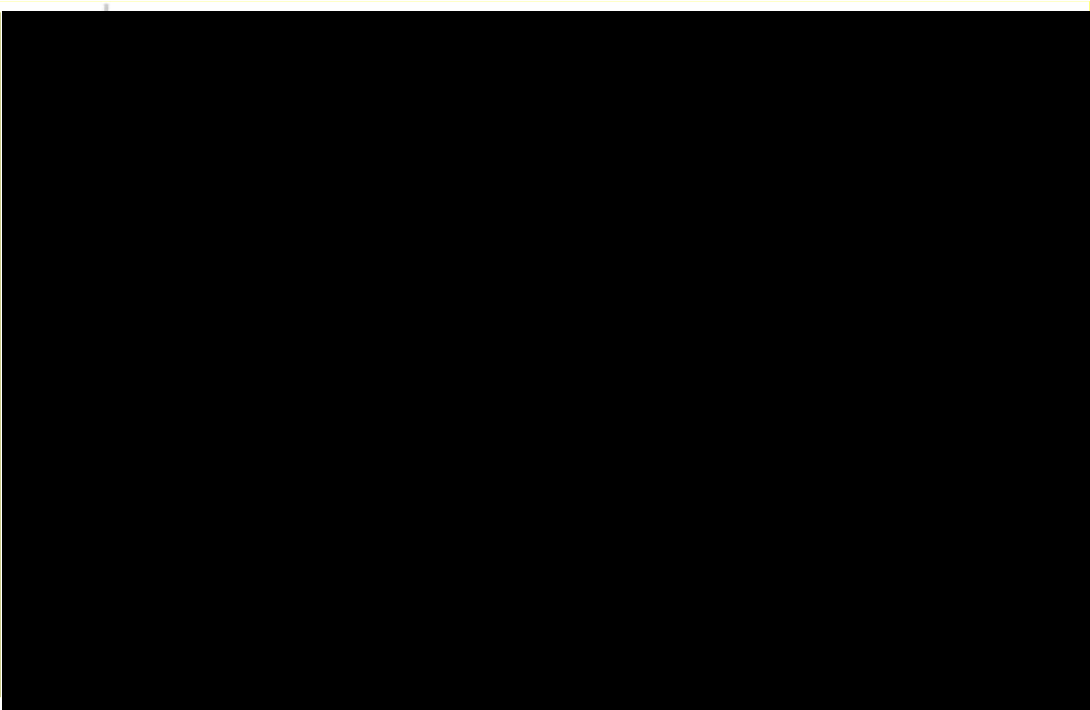
I tabellen over er «Win Ratio» regnet utfra hvor mange pasienter som ble behandlet i hhv tafamidis- og placebo-armen for å «vinne» at ingen pasienter hadde opplevd hendelsene død eller CV sykehusinnleggelse etter 30 mnd. Win ratioen viser at man samlet observerte færre hendelser av denne typen etter like lang behandling i tafamidis-armen sammenlignet med placebo-armen.

For **det sekundære endepunktet OS** (totaloverlevelse, død alle årsaker) ble ikke medianverdier nådd ilt studieperioden. Ved avslutning av ATTR-ACT studien (etter at pasientene hadde blitt fulgt i 30 måneder) var 186 (70,5 %) pasienter i live i tafamidis-armen og 101 (57,1 %) pasienter i live i placebo-armen i ITT populasjonen (5). Etter 30 måneder kunne pasienten fra ATTR-ACT velge å fortsette i oppfølgingsstudien B3461045, pasienter fra tafamidis-armen i ATTR-ACT fortsatte på tafamadis, mens pasienter fra placebo-armen byttet til aktiv behandling med tafamidis ved inklusjon i oppfølgingsstudien. Samlet var median oppfølgingstid på tafamidis 36 måneder.

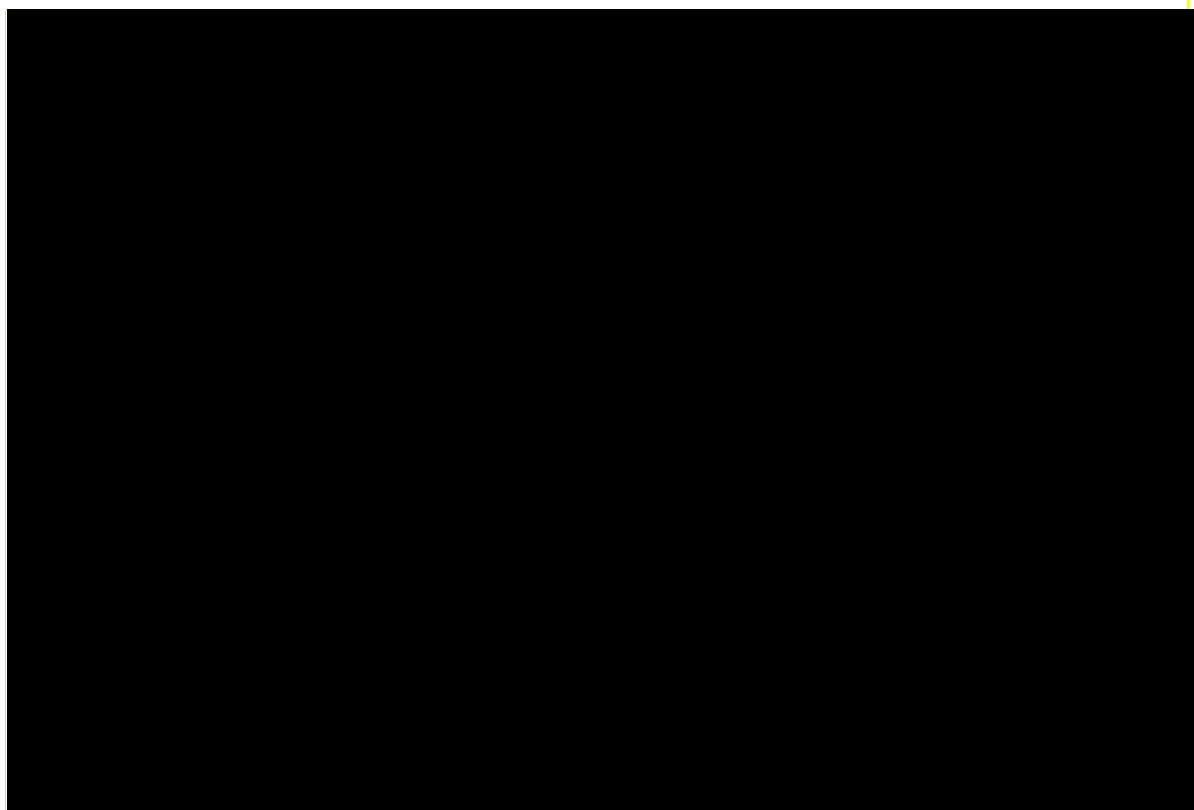
De neste figurene viser OS KM data fordelt på subgruppene wtATTR-CM og hATTR-CM, NYHA klasse I-II, og poolet for NYHA klasse III (kilde Pfizer). Merk at hjertetransplantasjon og implantering av mekanisk hjertestimulator (pacemaker) er behandlet som død her.



*Figur 5 KM data for OS for wATTR-CM, NYHA I-II fra ATTR-ACT studien (kilde Pfizer)*



*Figur 6 KM data for OS for hATTR-CM, NYHA I-II fra ATTR-ACT studien (kilde Pfizer)*



Figur 7 KM data for OS poolet for wtATTR-CM og hATTR-CM, NYHA klasse III fra ATTR-ACT studien (kilde Pfizer)

Etter median oppfølging på 36 måneder så man følgende resultater for dødelighet (18):

I ITT populasjonen var dødeligheten i tafamidis/tafamidis (T/T) armen signifikant lavere enn i placebo/tafamidis (P/T) armen med 33,3 % døde (88/264 hendelser) sammenlignet med 50,3 % døde (88/177 hendelser), HR 0,64 (0,47, 0,85), P = 0,001.

Dødeligheten var også signifikant lavere i subgruppen med wtATTR pasienter, med 27,4 % hendelser i T/T armen og 44,8 % hendelser i P/T armen, HR 0,64 (0,44, 0,92), P = 0,002.

Det var ikke vist statistisk signifikante forskjeller for hATTR, men det var en positiv trend med færre hendelser, med 52,4 % hendelser i T/T armen og 67,4 % hendelser i P/T armen, HR 0,66 (0,39, 1,09), P=0,17.

For NYHA klasse I-II var dødeligheten signifikant lavere med 20,4 % hendelser i T/T armen sammenlignet med 39,5 % i P/T armen, HR 0,49 (0,32, 0,75), P=0,001.

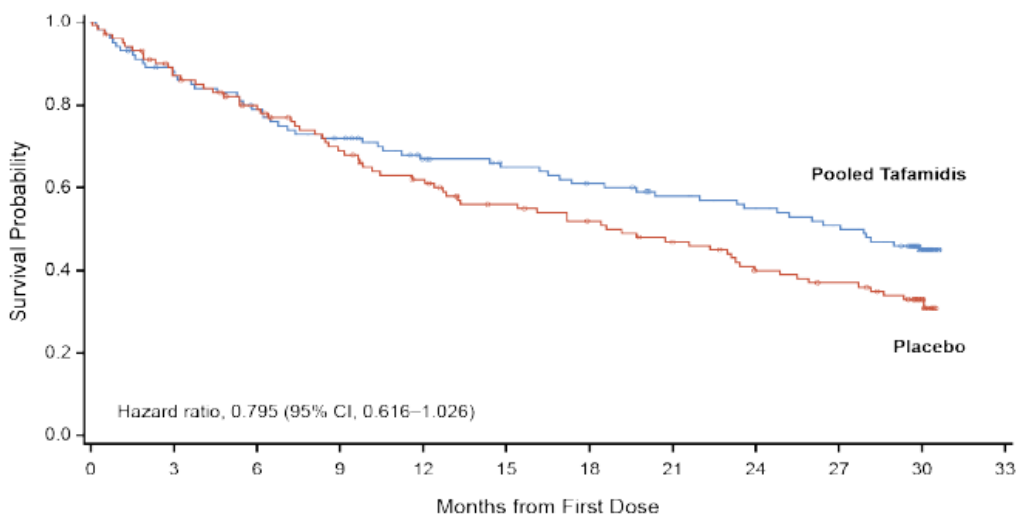
For NYHA klasse III var det ikke vist signifikante forskjeller, med 64,1 % hendelser i T/T armen sammenlignet med 69,8% i P/T armen, HR 0,80 (0,53, 1,21), P=0,50.



Et annet sekundært endepunkt i ATTR-ACT var frekvensen av CV sykehusinnleggelser. Her er resultater etter 30 måneder oppfølging i ATTR-ACT studien.

Tabell 11 Frekvensen av sykehusinnleggelser grunnet kardiovaskulære hendelser, ITT populasjonen fra ATTR-ACT (5)

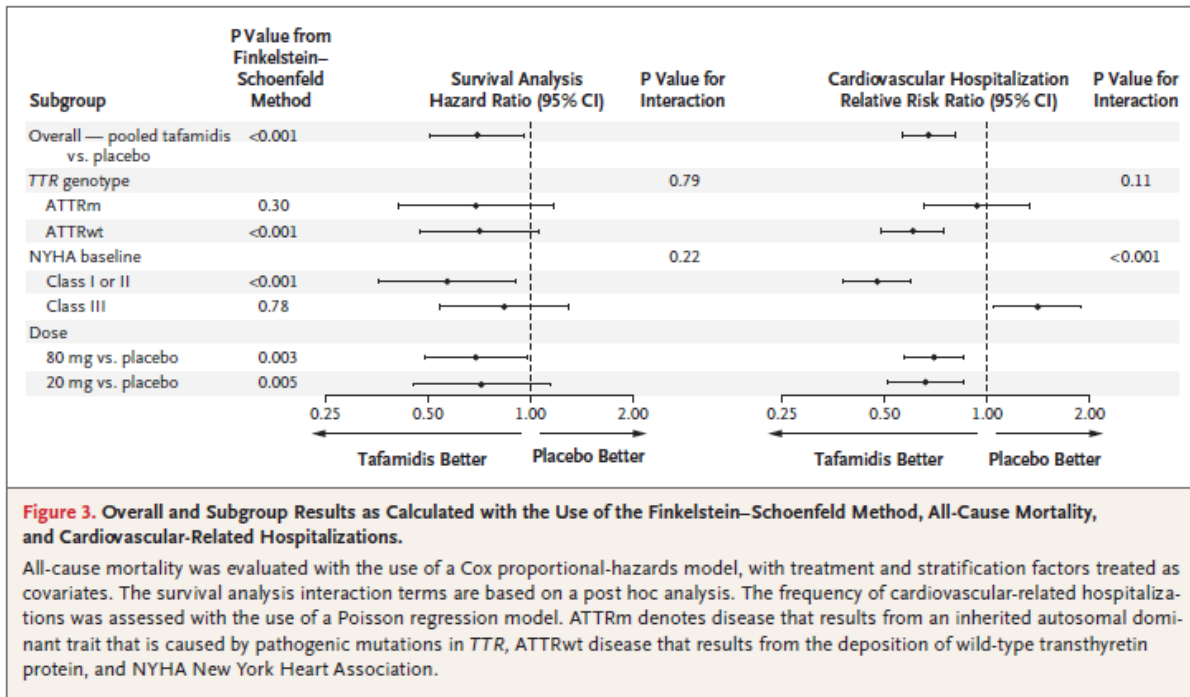
C Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations				
	No. of Patients	No. of Patients with Cardiovascular-Related Hospitalizations total no. (%)	Cardiovascular-Related Hospitalizations no. per yr	Pooled Tafamidis vs. Placebo Treatment Difference relative risk ratio (95% CI)
<b>Pooled Tafamidis</b>	264	138 (52.3)	0.48	0.68 (0.56–0.81)
<b>Placebo</b>	177	107 (60.5)	0.70	



No. at Risk												
Patients Remaining at Risk (Cumulative Events)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Tafamidis	264	231	205	187	169	159	147	138	130	120	55	0
Placebo	177	151	133	113	99	83	75	67	55	49	22	0
	0	31	66	73	85	91	102	107	115	125	138	138
	0	22	36	53	64	74	80	86	96	101	106	107

Figur 8 Tid til første sykehusinnleggelse grunnet kardiovaskulær hendelse, ITT populasjonen fra ATTR-ACT (5)

For de to nevnte sekundærendepunktene ble det også utført en subgruppeanalyse i på forhånd stratifiserte subgrupper.



Figur 9 Subgruppeanalyse fra ATTR-ACT (5)

Subgruppeanalysen viser en større risiko for CV sykehusinnleggelse ved NYHA klasse III sammenlignet med NYHA klasse I/II, noe som kan skyldes lengre overlevelse. OS risikoen var ikke signifikant bedre ved NYHA klasse III, men likevel i retning bedre overlevelse.

Tafamidis 80 mg og 20 mg har relativt like punktestimater for OS og CV sykehusinnleggelser, men konfidensintervallet er bredere for tafamidis 20 mg og HR krysser 1. Det er tafamidis 80 mg som har fått MT (dvs tafamidis (free acid) 61 mg).

Et tredje sekundærendepunkt var TTR stabilisering etter 1 måned, signifikant flere pasienter behandlet med tafamidis (poolet) demonstrerte TTR stabilisering (211 pasienter, 86,1 %) sammenlignet med placebo-armen (6 pasienter, 3,5 %),  $p < 0,0001$ .

### Innsendt helseøkonomisk modell

Foreliggende resultater for effekt på OS og CV relaterte sykehusinnleggelser viser en større behandlingsnytte ved klasse I-II, og preparatomtalen for tafamidis presiserer videre også at dersom det foreligger mer fremskreden amyloid-relatert hjerteskaade, som ved NYHA klasse III, skal nytten ved fortsatt behandling vurderes. Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at det per i dag kun er aktuelt å starte behandling hos pasienter i NYHA klasse I-II, og man antar at dette tilsvarer om lag halvparten av pasientene som diagnostiseres i Norge. Ettersom ITT populasjonen ikke samsvarer med norsk populasjon med hensyn på andelene pasienter med NYHA klasse III og heller ikke hereditær genotype, ønsket Legemiddelverket å gjøre to separate analyser for de to genotypene, avgrenset til NYHA klasse I-II. Slike subgruppeanalyser var imidlertid ikke tilgjengelige som valg i modellen. Pfizer leverte dette etter at Legemiddelverket etterspurte det flere ganger. Modeller med mulighet for å analysere følgende subgrupper fra ATTR-ACT studien ble levert:

- 1) wtATTR-CM, NYHA I og II (n= 152 + 90 for tafamidis og placebo)
- 2) hATTR-CM, NYHA I og II (n= 34 + 24 for tafamidis og placebo)

Framskrivning av OS og behandlingsvarighet, samt overganger mellom NYHA klasser beskrives nærmere i kapittel 4.1.2 - 4.1.4.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Overordnet var det observert lignende bivirkningsfrekvenser mellom tafamidis pooled (tafamidis 20 mg eller 80 mg) og placebo, jfr tabellen under.

Tabell 12 Treatment-Emergent Adverse Events (alle årsaker) fra ATTR-ACT studien (5)

	<b>Pooled Tafamidis (N = 264) n (%)</b>	<b>Placebo (N = 177) n (%)</b>
Number of TEAEs	3174	2463
Patients with $\geq 1$ TEAE	260 (98.5)	175 (98.9)
Patients with $\geq 1$ treatment emergent SAE	199 (75.4)	140 (79.1)
Patients with $\geq 1$ severe TEAE	164 (62.1)	114 (64.4)
Patients discontinued treatment due to a TEAE	56 (21.2)	51 (28.8)
Patients with dose reduced due to a TEAE	2 (0.8)	4 (2.3)
Patients with temporary discontinuation due to a TEAE	53 (20.1)	46 (26.0)

TEAE denotes treatment-emergent adverse event, and SAE serious adverse event.

EMA har i EPAR kommentert at det var forskjeller i bivirkningsfrekvensen mellom tafamidis (meglumin) 80 mg og 20 mg, og at noen bivirkninger var hyppigere rapportert for mellom styrkene. Diare (8 % vs 2,3 %), kvalme (5,7 % vs 1,1 %) og smerter i ekstremiteter (15,3 % vs 6,8 %) var vanligere ved 80 mg enn 20 mg. Motsatt var urinveisinfeksjoner vanligere ved dosen 20 mg enn 80 mg (5,7 % vs 2,3 %). EMA har også kommentert at det ikke foreligger sikkerhetsdata for tafamidis (free acid) 61 mg fra noen RCT i fase III, slik det gjøre for tafamidismeglumin 20 mg og 80 mg. Det foreligger heller ikke sikkerhetsdata for bruk ved NYHA klasse IV (8).

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Tabellen under viser de hyppigste ( $\geq 15$  %) Treatment-Emergent Adverse Events (alle årsaker) fra ATTR-ACT studien for tafamidis pooled og placebo (5). Pfizer har inkludert kostnader for bivirkningene diare og urinveisinfeksjon (markert med tykk skrift) i den helseøkonomiske modellen for tafamidis (pooled) ved behandling av ATTR-CM, basert på frekvenser observert i ATTR-ACT. Disse to bivirkningene var prespesifisert som de viktigste TRAEs) fordi man ved ATTR-PN (polynevropati, behandling med tafamidismeglumin 20 mg) har sett at diare og urinveisinfeksjoner var de hyppigst rapporterte bivirkningene. Ved behandling av ATTR-CM var disse bivirkningene imidlertid sett hyppigere i placebo-armen enn i tafamidis armen (pooled 20 mg og 80 mg) (5).

Tabell 13 De hyppigste ( $\geq 15\%$ ) Treatment-Emergent Adverse Events (alle årsaker) fra ATTR-ACT studien for tafamidis pooled og placebo

	Pooled Tafamidis n (%)	Placebo n (%)
Blood and lymphatic system disorders	36 (13.6)	24 (13.6)
Cardiac disorders	185 (70.1)	124 (70.1)
Cardiac failure	76 (28.8)	60 (33.9)
Atrial fibrillation	51 (19.3)	33 (18.6)
Cardiac failure congestive	39 (14.8)	33 (18.6)
Congenital, familial and genetic disorders	3 (1.1)	2 (1.1)
Ear and labyrinth disorders	18 (6.8)	10 (5.6)
Endocrine disorders	22 (8.3)	16 (9.0)
Eye disorders	42 (15.9)	23 (13.0)
Gastrointestinal disorders	135 (51.1)	100 (56.5)
<b>Diarrhea</b>	<b>32 (12.1)</b>	<b>39 (22.0)</b>
Constipation	40 (15.2)	30 (16.9)
Nausea	29 (11.0)	36 (20.3)
General disorders and administration site conditions	143 (54.2)	103 (58.2)
Fatigue	45 (17.0)	33 (18.6)
Edema peripheral	47 (17.8)	31 (17.5)
Hepatobiliary disorders	25 (9.5)	15 (8.5)
Immune system disorders	6 (2.3)	3 (1.7)
Infections and infestations	165 (62.5)	109 (61.6)
<b>Urinary tract infection</b>	<b>25 (9.5)</b>	<b>27 (15.3)</b>
Injury, poisoning and procedural complications	107 (40.5)	66 (37.3)
Fall	70 (26.5)	41 (23.2)
Investigations	104 (39.4)	85 (48.0)
Metabolism and nutrition disorders	119 (45.1)	110 (62.1)
Fluid overload	32 (12.1)	29 (16.4)
Gout	28 (10.6)	29 (16.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	129 (48.9)	85 (48.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	29 (11.0)	13 (7.3)
Nervous system disorders	121 (45.8)	94 (53.1)
Dizziness	42 (15.9)	37 (20.9)
Product issues	7 (2.7)	5 (2.8)
Psychiatric disorders	64 (24.2)	42 (23.7)
Renal and urinary disorders	83 (31.4)	74 (41.8)
Acute kidney injury	29 (11.0)	29 (16.4)
Reproductive system and breast disorders	39 (14.8)	23 (13.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	124 (47.0)	111 (62.7)
Dyspnoea	50 (18.9)	55 (31.1)
Pleural effusion	26 (9.8)	32 (18.1)
Cough	37 (14.0)	30 (16.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	76 (28.8)	51 (28.8)
Social circumstances	0	1 (0.6)
Vascular disorders	66 (25.0)	46 (26.0)

Source: Maurer et al., 2018 (5)

I Pfizer sitt basecase er kostnader for bivirkninger modellert per syklus, det er også mulig å modellere dette som en engangskostnad.

### Legemiddelverkets vurdering

Sykehusinnleggelses ved kardiovaskulære hendelser var et sekundærendepunkt som er modellert med hensyn på kostnader, disse er dermed ikke modellert spesifikt som bivirkninger.

Selv om det var predefinert at man skulle følge spesifikt med på bivirkningene diare og urinveisinfeksjon, så virker det noe vilkårlig å modellere kostnader for akkurat disse bivirkningene når de ikke skiller seg ut i datamaterialet fra ATTR-ACT studien. Det hadde kanskje også vært mer intuitivt å modellere bivirkninger fra tafamidis meglumin 80 mg armen ettersom 20 mg ikke har fått markedsføringstillatelse for ATTR-CM. Ettersom kostnader til bivirkninger påvirker IKER i svært liten grad, har Legemiddelverket likevel akseptert Pfizers modellering av bivirkninger.

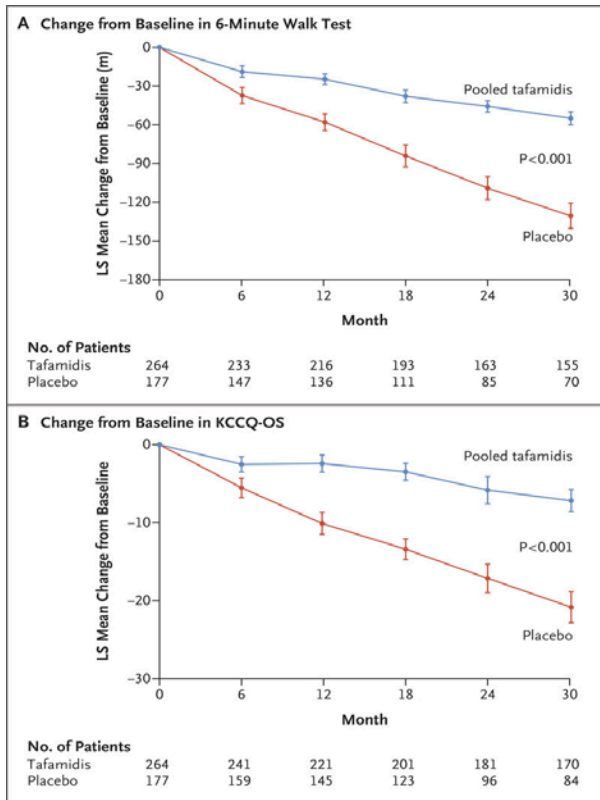
### **3.4.3 Helsenytte/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

I ATTR-ACT ble helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt ved bruk av de validerte verktøyene EQ-5D-3L (generisk instrument) og KCCQ-OS (hjertespesifikt instrument). Pasientene besvarte spørreskjemaer ved screening, ved 6-måneder og ved 12-måneder i studien. HRQoL for enhver NYHA klasse ble beregnet på bakgrunn av besvarelser fra pasienter som til ethvert målingstidspunkt befant seg i de ulike klassene. Målene registrert for de ulike tidspunktene er deretter slått sammen for å kunne beregne en gjennomsnittlig nyttevekt for hver NYHA-klasse. For begge subgrupper i studien var den overordnede svarprosenten 100 % for EQ-5D-3L.

Målinger med KCCQ-OS etter 30 måneders oppfølging viste en lavere grad av forverring i HRQoL målt ved KCCQ-OS for tafamidis armen sammenlignet med placebo armen (se figur under).

Et annet sekundærendepunkt målt i studien var endring fra baseline i ganghastigheten med 6MWT (6-minute walk test). Etter 30-måneders oppfølging hadde tafamidis-armen lavere grad av forverring av ganghastighet sammenlignet med placebo-armen (se figur under).



Figur 10: Resultater for sekundærendepunkter: (A) 6-Minute Walk Test og (B) KCCQ-OS (5).

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra Pfizer er det brukt nyttevekter basert på EQ-5D-3L-målinger i ATTR-ACT. Livskvalitetsvektene er verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK) (20). Det er brukt arm-spesifikke nyttevekter i behandlingsarmene i firmaet sitt base case. Nyttvekter for tafamidis armen er beregnet ved å slå sammen EQ-5D-3L-målinger for tafamidis 20 mg og tafamidis 80 mg armene i ATTR-ACT. Det var ikke mulig å velge sykdomsspesifikke (pooled) nyttevekter i modellen, men dette ble senere levert på forespørsel fra Legemiddelverket. Nyttetap relatert til bivirkninger ved behandling er ikke inkludert. Firma mener at nytte tap relatert til bivirkninger allerede tas høyde for når man bruker armspesifikke nyttevekter.

Nyttevekter som er benyttet i den helseøkonomiske analysen (Pfizer sitt base case) er vist i tabellene under. Pfizer hadde opprinnelig ikke inkorporert aldersjusterte nyttevekter i modellen, men dette ble levert på forespørsel.

**Tabell 14 Modellerte nyttevekter i Pfizers base case**

**Vyndaqel**

	Variant - NYHA I & II only	SE	Wildtype - NYHA I & II only	SE
NYHA I				
NYHA II				
NYHA III				
NYHA IV				
<b>Placebo</b>				
NYHA I				
NYHA II				
NYHA III				
NYHA IV				

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra ATTR-ACT studien, dette er den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D med britiske tariffer er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (1). ATTR-ACT er i tillegg en blindet studie, og dette reduserer risiko for bias i de pasientrapporterte utfallsmålene. Å tillegge de ulike NYHA-klassene egne nyttevekter kan også støttes opp av annen forskning som rapporterer om at det er en korrelasjon mellom disse (21). Det er også en styrke at resultatene fra KCCQ-OS og 6MWT også viser lavere grad av forverring for tafamidis armen sammenlignet med placebo armen. Begge instrumentene er egnet til å undersøke mer spesifikke forverringer i helsetilstand hos pasienter med hjertesvikt.

Legemiddelverket mener at forskjeller i EQ-5D, KCCQ-OS og 6MWT må sees i sammenheng med at behandling med tafamidis forsinket sykdomsutvikling/symptomatisk forverring målt ved NYHA. Det er den forsinkede sykdomsutviklingen som gir pasientene en relativ helsegevinst, med tafamidis som kausal årsak. Legemiddelverket er uenig i bruken av behandlingsspesifikke nyttevekter for helsetilstandene. Dersom det opereres med ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand, eks ulike nyttevekter for pasienter som behandles med tafamidis og placebo, men befinner seg i samme NYHA-klasse, skal dette være godt klinisk begrunnet og dokumentert. Legemiddelverket vurderer at det i dette tilfellet ikke er grunn til å anta ulik nytte av å befinne seg i samme NYHA klasse, uavhengig av behandling. På forespørsel fra Legemiddelverket har firma levert data for samlede HRQoL fra ATTR-ACT studien, for ITT-populasjonen og for wtTTR-CM og hTTR-CM, for de ulike NYHA klassene. Her ser man stor variasjon i resultatene, og brede intervaller for standardavvik. At det er betydelig usikkerhet knyttet til punktestimaterne for HRQoL for de ulike NYHA klassene stemmer overens med funn fra litteraturen (21, 22). I løpet av den oppdaterte modellens tidshorisont opplever pasientene i tafamidis armen en gevinst i helserelatert livskvalitet sammenlignet med pasientene i BSC armen, ettersom pasientene i tafamidis armen oppholder seg lengre i NYHA klasse I og II. Legemiddelverket mener at modellering med

sykdomsspesifikke (pooled) nyttevekter per NYHA klasse gir et representativt bilde av studiedata og hva man kan forvente i klinisk praksis.

I Legemiddelverket sin hovedanalyse benyttes det sykdomsspesifikke (pooled) nyttevekter for de ulike NYHA klassene, uavhengig av behandling. Imidlertid skiller det mellom HRQoL for de ulike subtypene av ATTR-CM ettersom disse pasientgruppene har ulike baseline-karakteristika som er av prognostisk betydning. Endring fra arm- til sykdomsspesifikke nyttevekter øker IKER i firmaet sitt base case med 185 000 NOK (AUP ekskl. mva.) og 253 000 NOK (AUP ekskl. mva.) for hhv. wtATTR-CM og hATTR-CM.

**Tabell 15: Nyttvekter i Legemiddelverket sin hovedanalyse**

### Vyndaqel

	Variant - NYHA I & II only	Wildtype - NYHA I & II only
NYHA I		
NYHA II		
NYHA III		
NYHA IV		

### Placebo

	Variant - NYHA I & II only	Wildtype - NYHA I & II only
NYHA I		
NYHA II		
NYHA III		
NYHA IV		

Med tanke på at studiepasientene var om lag 74 år ved baseline i ATTR-ACT studien, er disse nyttevektene relativt høye. I vedlegg 2 av rapporten presenteres livskvalitetsvekter for den generelle befolkningen. En gjennomsnittlig 74-åring vil ha en livskvalitet på 0,808. Det betyr at pasienter som i modellen har hjertesvikt i NYHA klasse I har bedre livskvalitet enn den generelle befolkningen.

Legemiddelverket etterspurte en modell der aldersjustering er tatt høyde for i analysen. Dette har firma sendt inn og i Legemiddelverket sin hovedanalyse er aldersjustering utført.

Legemiddelverket har også beregnet absolutt prognosetap med justerte nyttevekter (se Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger).



## 4 ØKONOMISK ANALYSE

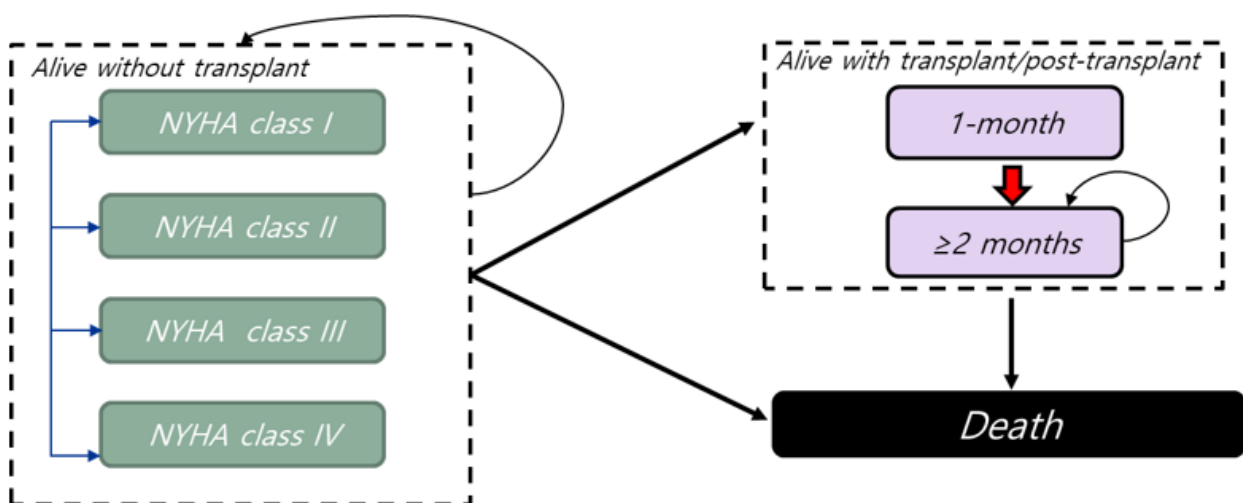
Pfizer har levert en cost-utility analyse (CUA) som sammenligner kostnader og helsegevinster ved bruk av tafamidis med standardbehandling for pasienter med ATTR-CM. Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnad per vunnet leveår (LYG).

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

I det følgende beskrives den oppdaterte modellen hvor samtlige pasienter starter i NYHA klasse I-II.

Den helseøkonomiske modellen er en Markov modell med syv helsetilstander, hvorav fire er for hver NYHA klasse, to er helsetilstander relatert til hjertetransplantasjon og den siste er død. Modellen genererer nytte og kostnader per syklus relatert til behandling og hendelser for sykehusinnleggelses, bivirkninger og død. Modellen er basert på lignende modeller brukt til å simulere hjertesvikt og sykdomsprogresjon med utgangspunkt i NYHA klasser (36, 38, 41).



Figur 11 Modell diagram

Modellen simulerer en kohort på 1000 pasienter der baseline karakteristika er hentet fra ATTR-ACT studien. Alle pasientene begynner i levende tilstand i modellen, og er fordelt mellom NYHA klassene i tråd med fordeling registrert ved studiestart. Modellen tillater at pasientene kan veksle mellom NYHA klasser, der forverring i symptomene brukes som en proxy for å fange behandlingsgevinstene over tidshorisonten. I firmaets base case er tilstandene knyttet til transplantasjon utelatt fordi man per i dag ikke kjenner til norske pasienter som har mottatt denne behandlingen.

I modellen kan pasienter være i én av følgende helsetilstander til enhver tid:

**NYHA klasse I:** Pasienter kan gå inn i modellen i denne tilstanden. Pasienter kan forbli i denne tilstanden eller forflytte seg til denne tilstanden fra en av de andre NYHA klassene. Pasienter kan bare forlate denne tilstanden som følge av progresjon til en annen NYHA klasse eller død.

**NYHA klasse II:** Pasienter kan gå inn i modellen i denne tilstanden. Pasienter kan forbli i denne tilstanden eller forflytte seg til denne tilstanden fra en av de andre NYHA klassene. Pasienter kan bare forlate denne tilstanden som følge av progresjon eller forbedring (sjelden) til en annen NYHA klasse eller død.

**NYHA klasse III:** Pasienter kan ikke starte i denne klassen i modellen, men kan forflytte seg til denne tilstanden. Pasienter kan forbli i denne tilstanden eller forflytte seg til denne tilstanden fra en av de andre NYHA klassene. Pasienter kan bare forlate denne tilstanden som følge av progresjon eller forbedring (sjelden) til en annen NYHA klasse eller død.

**NYHA klasse IV:** Pasienter kan ikke starte i denne klassen i modellen, men kan forflytte seg til denne tilstanden. Pasienter kan forbli i denne tilstanden eller forflytte seg til denne tilstanden fra en av de andre NYHA klassene. Pasienter kan bare forlate denne tilstanden som følge av forbedring til en annen NYHA klasse (sjelden) eller død.

**Død:** Pasienter kan gå inn i denne tilstanden fra hvilken som helst av de andre tilstandene i modellen. Dette er en absorberende tilstand.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for hver syklus i den angitte tidshorizonten. Sykluslengde i modellen er 1 måned.

### **Legemiddelverkets vurdering**

I det følgende beskrives Pfizers framskrivning av OS og behandlingsvarighet for de to subgruppene basert på ettersendt dokumentasjon hvor Legemiddelverket også ba om utfyllende dokumentasjon for parametrisert tilpasning i henhold til oppdaterte retningslinjer.

Opprinnelig innsendt effektmodellering beskrives ikke nærmere.

OS og sykehusinnleggelser grunnet kardiovaskulære hendelser var sekundære endepunkter i ATTR-ACT studien (5), og vurderes som egnede parametere for modellering av effekt. Det primære endepunktet var en hierarkisk kombinasjon av disse.

Behandlingseffekten av tafamidis eller placebo estimeres gjennom helsestadier (NYHA klasser), overlevelsesestimater og forekomst av sykehusinnleggelser. Antall pasienter som dør i hver syklus bestemmes ut fra OS kurvene, og påvirkes ikke av modelleringen av NYHA klasser eller sykehusinnleggelser. I den helseøkonomiske modellen fremskrives tid til hendelsene OS og seponering (behandlingsvarighet). Bakgrunns mortalitet er lagt inn og overstyres distribusjonskurver for OS dersom disse krysser hverandre. For sykehusinnleggelser grunnet kardiovaskulære hendelser er det lagt inn sannsynlighetsrater for hendelse per syklus. Sykehusinnleggelser påvirker kun kostnader i den helseøkonomiske modellen.

Modellstrukturen er transparent og intuitiv å forstå og har blitt validert internt. Implementeringen av modellen i Microsoft Excel® er oversiktlig og det er enkelt å endre viktige forutsetninger. Bruken av NYHA-klasser som proxy for å reflektere sykdomsprogresjon har blitt gjort tidligere (23). En forenklet struktur kunne vært anvendt for å redusere antallet parametere som må informeres, dvs. en enkel AUC-modell uten NYHA-klasser, slik Kazi et al. gjør i sin CUA av tafamidis (24). Kapittel 4.1.3 vil nærmere beskrive at det har vært vanskelig å validere overgangssannsynlighetene mellom NYHA-klassene og at det er mye usikkerhet knyttet til disse parametere grunnet lite data. Det er i modellen likevel en fordel å kunne skille mellom NYHA-klasser for å utforske scenarier med behandlingsstopp og å kunne skille mellom kostnader og effekt fordelt på de ulike NYHA-klassene.

Legemiddelverket godtar modellen firma har sendt inn.

#### **4.1.1 Ekstrapolering av OS**

##### Totaloverlevelse (OS):

Framskrivning av effekt på OS i placebo-armen er basert på KM data fra gruppen wtATTR-CM i NYHA klasse I og II og hATTR-CM i NYHA klasse I og II fra ATTR-ACT studien som har en oppfølgingstid på 30 måneder. Effekt på OS i tafamidis-armen er basert på samlede data (20 mg og 80 mg) fra ATTR-ACT og oppfølgingsstudien som gir en samlet oppfølgingstid på opptil 49 måneder (median oppfølgingstid 36 måneder). For placebo-armen er ikke KM data fra oppfølgingsstudien benyttet ettersom alle pasientene her fikk aktiv behandling med tafamidis.

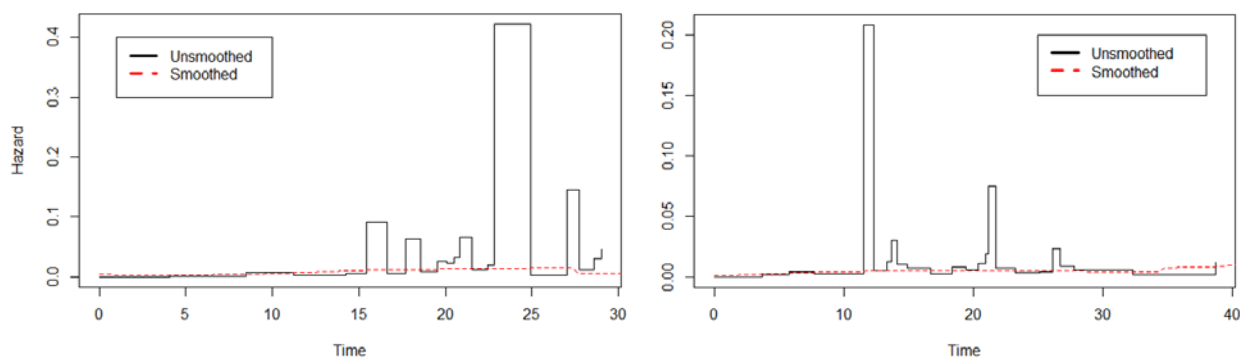
Pfizer leverte smoothed og unsmoothed hasardsplott for placeboarmen og for tafamidisarmen. I tillegg leverte Pfizer smoothed hasardsplott for de observerte dataene sammen med hasardfunksjone for åtte parametriske modeller for hver behandlingsarmene, diagnostiske plott for vurdering av proporsjonal hasard (PH) og statistisk tilpasning til KM-data i form av AIC (Akaike's information criterion) og BIC (Bayesian information criterion) for de ulike parametriske kurvene.

Effekt på OS ble fremskrevet over modellens tidshorizont med åtte standardiserte parametriske modeller: eksponentiell, Weibull, Gompertz, lognormal, loglogistisk, gamma, generalisert F og generalisert gamma. I Pfizer sitt basecase ble det så valgt foretrukne kurver basert på vurderinger av klinisk validitet (sammenligning av ekstrapolerte kurver med publiserte ATTR-CM data, overlevelsesestimater for hjertesvikt generelt og kliniske eksperter). Pfizer forutsatte at kurver med «lange haler», dvs kurver som etter hvert når et platå over 0 % overlevelse, ikke er klinisk plausible.

Data fra eksterne kilder ble innhentet av Pfizer for validering av ekstrapoleringen. Data fra Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registeret rapporterte en median overlevelsesrate på 3,1 år etter diagnose for pasienter med wtATTR-CM (25). En annen studie rapporterte et spenn på 3,6 til 6,3 år for denne gruppen (7).

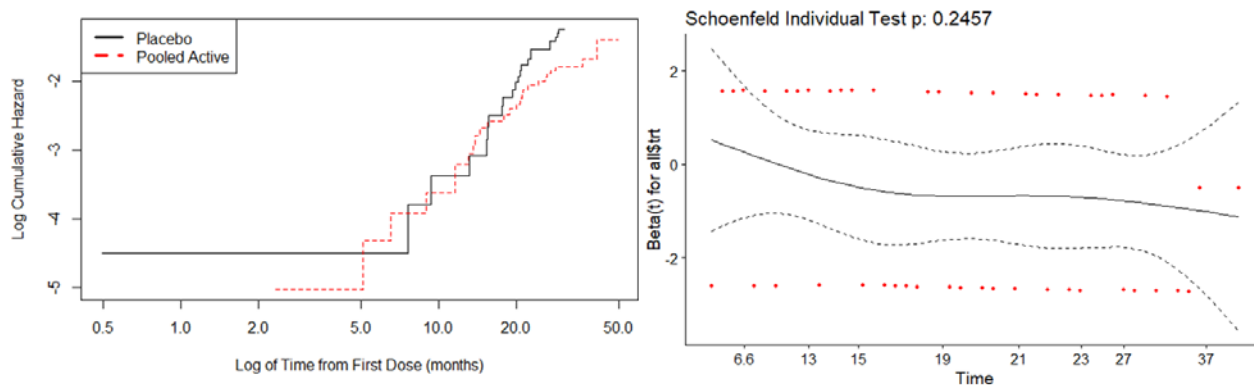
### OS wtATTR-CM NYHA I/II

Figuren under viser smoothed og unsmoothed hasardplott (generert Kearns et al) for OS for wtATTR-CM for placebo og tafamidis fra ATTR-ACM studien. Det er 152 pasienter i tafamidis-armen og 90 i placeboarmen som utgjør gruppen wtATTR-CM NYHA I/II.

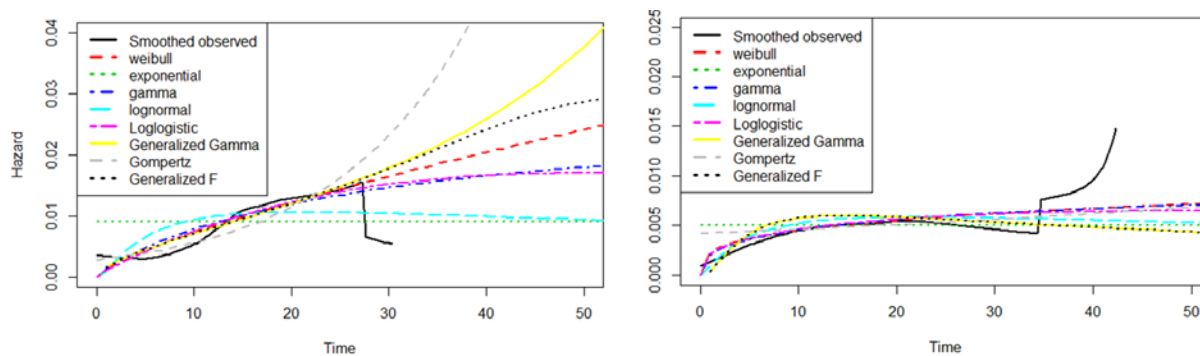


Figur 12 Smoothed og unsmoothed hasardsplott for OS for wtATTR-CM for placebo (venstre) og tafamidis (høyre)

Pfizer valgte modellering uten antagelse om PH siden diagnostiske plott indikerte avvik fra PH, se figuren under (kurvene krysser og det er ikke rett linje).



Figur 13 Logkumulativ hasardsplott (venstre) og Schoenfeld residualplott (høyre) for OS for wtATTR-CM



Figur 14 Smoothed hasard for OS wtATTR-CM med hasard for de parametriske funksjonene for placebo (venstre) og tafamidis (høyre)

Tabell 16 AIC og BIC for OS wtATTR-CM for placebo-armen (øverst) og tafamidis-armen (nederst)

<b>AIC and BIC Tests – Placebo – 30-month Data</b>		
<b>Model</b>	<b>AIC</b>	<b>BIC</b>
Exponential	252.96	255.46
Weibull	248.93	253.93
Gamma	249.68	254.68
Log-logistic	249.34	254.33
Lognormal	254.73	259.73
Gompertz	247.41	252.41
Generalized Gamma	250.62	258.12
Generalized F	252.62	262.62
<b>AIC and BIC Tests – Pooled Active Treatment – 49-month Data</b>		
Exponential	316.93	319.96
Weibull	317.34	323.39
Gamma	317.12	323.17
Log-logistic	316.96	323.00
Lognormal	315.85	321.90
Gompertz	318.65	324.69
Generalized Gamma	317.59	326.66
Generalized F	319.59	331.68

Figur 15 Tilpasning av parametriske kurver til OS wtATTR-CM for placebo (venstre) og tafamidis (høyre)

Basert på vurdering av hasardform, AIC/BIC og vurdering av tilpasning til KM-dataene for wtATTR-CM valgte Pfizer framskrivning med Gompertz for begge armene.

#### Legemiddelverkets vurdering av framskrivning av OS for wtATTR-CM

Legemiddelverket støtter at det er avvik fra PH. Hasarden viser stor variasjon utover i oppfølgingstiden særlig for placebo. Smoothed hasard viser tilnærmet jevnt økende hasard over tid for placebo. Knekket mot slutten ved om lag 30 måneder skyldes trolig lite data i denne fasen og tillegges mindre vekt. Basert på AIC/BIC er Legemiddelverket enig i at Gompertz kan være et rimelig valg, mens Weibull, loglogistisk, gamma og for AIC også generalisert gamma kan vurderes tilnærmet likeverdige. Disse gir imidlertid stor

variasjon i hasardform i ekstrapolert del noe som gjenspeiles i framskriving av KM dataene. Kurvetilpasning til KM data vurderes som god for alle tilgjengelige parametriseringer. Forventet overlevelse for pasienter med wtATTR-CM er opptil 5 år. Data fra eksterne kilder ble innhentet av Pfizer for validering av ekstrapoleringen. Data fra Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registeret rapporterte en median overlevelseshastighet på 3,1 år etter diagnose for pasienter med wtATTR-CM, dvs 37,2 måneder (25). En annen kilde rapporterer et spenn på 3,6 til 5,5 år for denne gruppen (3). Gompertz predikerer i så måte en plausibel median på ca 40 måneder. De andre kurvene predikerer høyere median overlevelse opp til 80 måneder (lognormal). Registerdataene som er brukt til ekstern validering av overlevelseshastighetene inkluderte imidlertid pasienter med NYHA klasse 0 og  $\geq 3$ , slik at disse dataene ikke nødvendigvis er egnet for å validere en populasjon bestående av pasienter med NYHA klasse I-II.

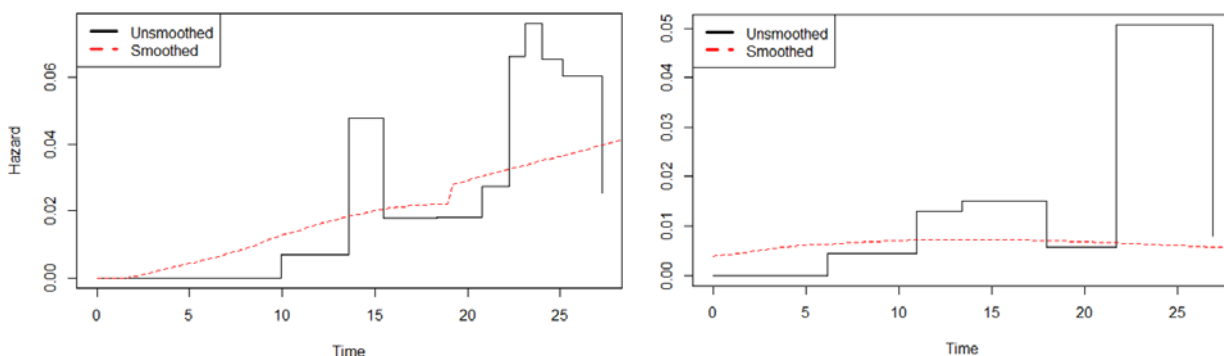
Smoothed hasard for tafamidis stiger, men flater ut over tid. Det er mindre variasjon i hasarden for de parametriserte kurvene enn observert for placebo noe som nok skyldes lengre oppfølgingstid. Basert på plottene viser mange kurver passende form med unntak av eksponentiell og Gompertz i starten av oppfølgingstiden. Tilpasningsstatistikken (AIC/BIC) for tafamidis viser at lognormal og eksponentiell og ev. også loglogistisk er best tilpasset. Fra beste til dårligste tilpassede kurve er det  $<4$  for AIC og større variasjon for BIC som i større grad straffer komplekse modeller. I henhold til både AIC og BIC er Gompertz ganske lavt rangert. Kurvetilpasning til KM data vurderes som god for alle tilgjengelige parametriseringer. Median overlevelse varierer fra 100 (Gompertz) til 200 (Generalisert gamma) måneder.

Plausibel framskrivningsmodell må valideres med kliniske eksperter og dette tillegges mer vekt enn de rent statistiske kriteriene gitt de svært umodne dataene og lavt antall pasienter. Klinikere har gitt innspill på at dette er svært usikkert, men at den estimerte overlevelsen Pfizer har argumentert for virker rimelig. Det er vanskelig å anslå mer optimistiske anslag på overlevelse.

*Legemiddelverket godtar framskrivning av OS for wtATTR-CM NYHA I-II med Gompertz*

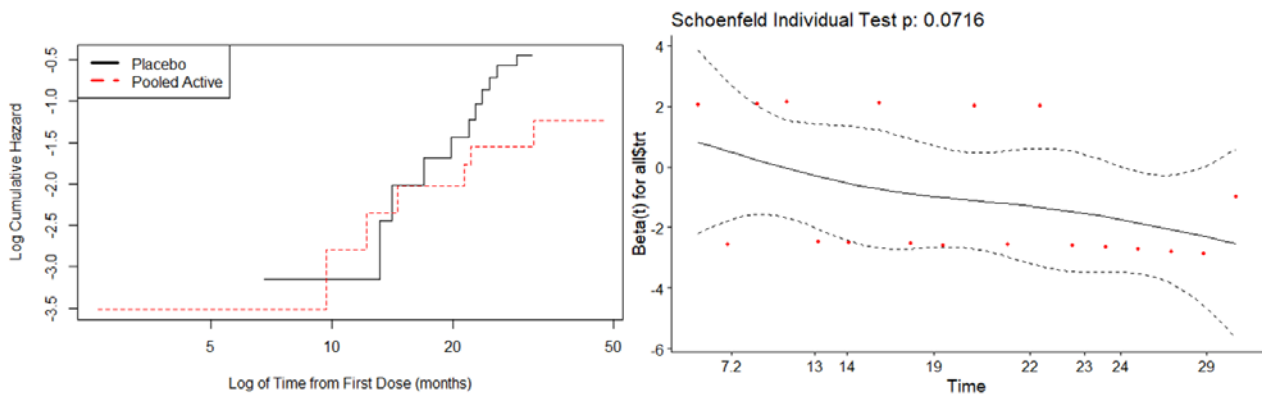
### OS for hATTR-CM NYHA I-II

Figuren under viser smoothed og unsmoothed hasardplott for OS for hATTR-CM for placebo og tafamidis fra ATTR-ACM studien. Det er bare 34 pasienter i tafamidis-armen og 24 pasienter i placeboarmen som utgjør gruppen hATTR-CM NYHA I/II.

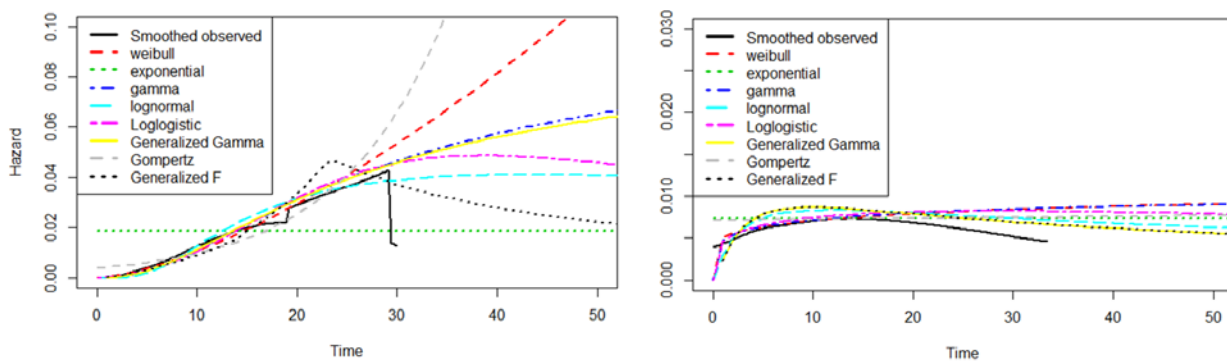


Figur 16 Smoothed og unsmoothed hasardplott for OS for hATTR-CM for placebo (venstre) og tafamidis (høyre)

Pfizer valgte modellering uten antagelse om PH siden diagnostiske plott indikerte avvik fra PH, se figuren under.



Figur 17 Logkumulativ hasardsplott (vestre) og Schoenfeld residualplott (høyre) for OS for hATTR-CM

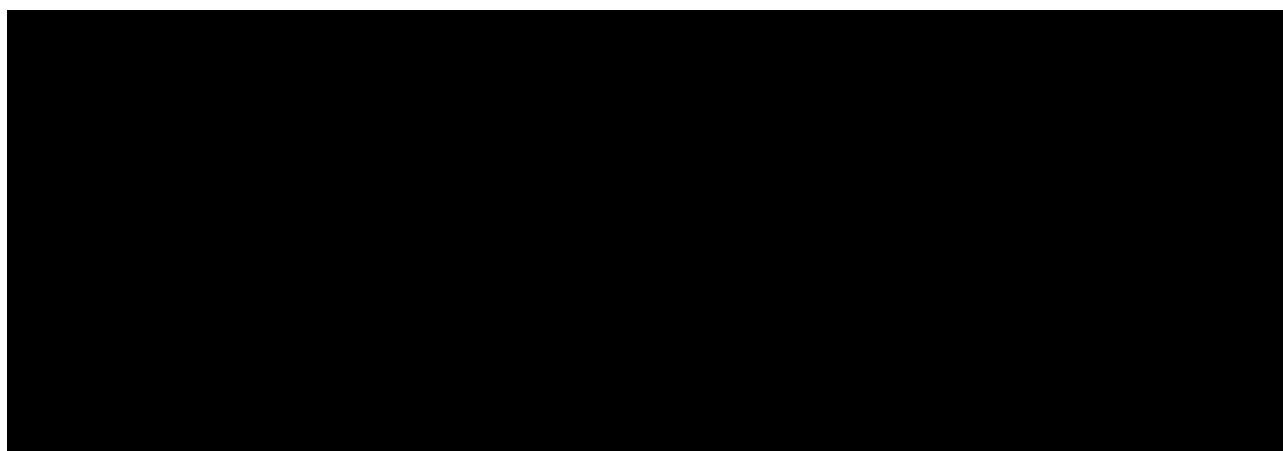


Figur 18 Smoothed hasard for OS hATTR-CM med hasard for de parametriske funksjonene for placebo (venstre) og tafamidis (høyre)

Tabell 17 AIC og BIC for OS hATTR-CM for placebo og tafamidis

AIC and BIC Tests – Placebo – 30-month Data		
Model	AIC	BIC
Exponential	111.76	112.94
Weibull	105.98	108.34
Gamma	105.83	108.19
Log-logistic	105.78	108.14
Lognormal	105.98	108.33
Gompertz	107.17	109.53
Generalized Gamma	107.83	111.36
Generalized F	109.17	113.89
AIC and BIC Tests – Pooled Active Treatment – 49-month Data		
Exponential	84.83	86.36
Weibull	86.68	89.73

Gamma	86.65	89.70
Log-logistic	86.55	89.61
Lognormal	86.33	89.39
Gompertz	86.83	89.88
Generalized Gamma	88.31	92.89
Generalized F	90.31	96.41



Figur 19 Tilpasning av parametriske kurver til OS hATTR-CM for placebo (venstre) og tafamidis (høyre)

Basert på vurdering av hasardform, AIC/BIC og vurdering av tilpasning til KM dataene for hATTR-CM valgte Pfizer framskrivning med loglogistisk for placebo og gamma for tafamidis.

#### Legemiddelverkets vurdering av framskrivning av OS for hATTR-CM

Legemiddelverket støtter at det er avvik fra PH. Hasarden viser stor variasjon utover i oppfølgingstiden i begge armene. Smoothed hasard viser tilnærmet jevnt økende hasard over tid for placebo. Smoothed hasard for tafamidis flater ut og tenderer til å gå noe nedover tid og viser svært liten stigning. Hasarden for de parametriske kurvene går i alle retninger i ekstrapolert del og indikerer enormt stor variasjon. Det er mindre variasjon i hasarden for de parametriske kurvene for tafamidis enn observert for placebo, noe som nok skyldes lengre oppfølgingstid. Basert på plottene viser mange kurver passende form for tafamidis.

For placeboarmen viser AIC/BIC at loglogistisk er best tilpasset, men flere av de neste rangerte har liten numerisk endring i AIC/BIC. Både gamma, lognormal og Weibull vurderes tilnærmet like godt tilpasset som også har passende form ved vurdering av hasard og tilpasning til KM data. For tafamidis har eksponentiell best AIC/BIC men ikke samsvarende hasardform og ingen god tilpasning til KM data. Lognormal, loglogistisk, gamma, Weibull og Gompertz vurderes å rangere tilnærmet likt mhp AIC/BIC, tilpasning til KM data og hasardform. Framskrevet median varierer relativt lite for placeboarmen, og ligger mellom 30 (Gompertz) og 40 (eksponentiell) måneder med de ulike kurvene, mens det er stor spredning i estimert median for tafamids fra om lag 70 (Gamma/Weibull) til 140 (Generalisert gamma) måneder.

Forventet overlevelse for pasienter med hATTR-CM er trolig avhengig av mutasjonstype, da noen mutasjonstyper gir tidlig symptomdebut og symptomdebut hos pasienter < 70 år er vist å gi en dårligere

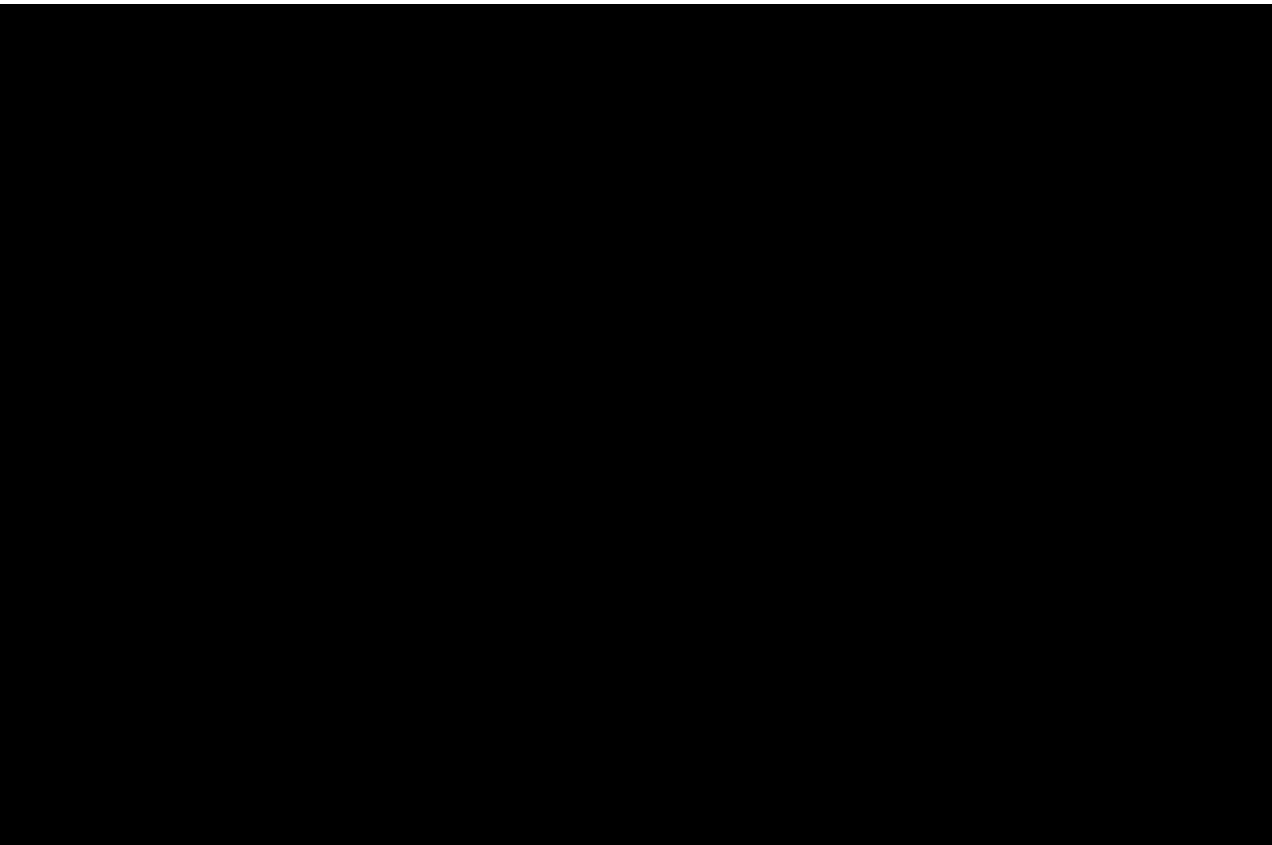


prognose (7, 25). For eksempel gir fenotypen ved V122I (vanligst hos afroamerikanere og vestafrikanere) lignende prognose som ved wtATTR-CM og debuterer sent ved gjennomsnittlig 69 års alder (3). Til sammenligning oppdages symptomer ved pT80A (vanligst i Nordvest-Irland) i 40-årene. Gruppen hATTR-CM i ATTR-ACT studien er svært liten med hhv 34 og 24 pasienter i tafamidis og placeboarmen. Sammen med umodne data gir dette veldig stor usikkerhet i og stor variasjon i estimert OS ved framskrivning. Plausibel framskrivningsmodell må valideres med kliniske eksperter og dette tillegges mer vekt enn de rent statistiske kriteriene gitt de svært umodne dataene og lavt antall pasienter. Kliniske eksperter forklarer at det er en viss andel yngre pasienter i gruppen hATTR-CM. Yngre pasienter generelt kan ha bedre allmentilstand enn eldre, men samtidig kan tidlig sykdomsutvikling være et tegn på hissigere forløp og kan dermed gi lavere forventet overlevelse. Som beskrevet avhenger den også av mutasjonstype. Samlet sett virker den estimerte overlevelsen Pfizer har argumentert for rimelig. Det er vanskelig å anslå mer optimistiske anslag på overlevelse.

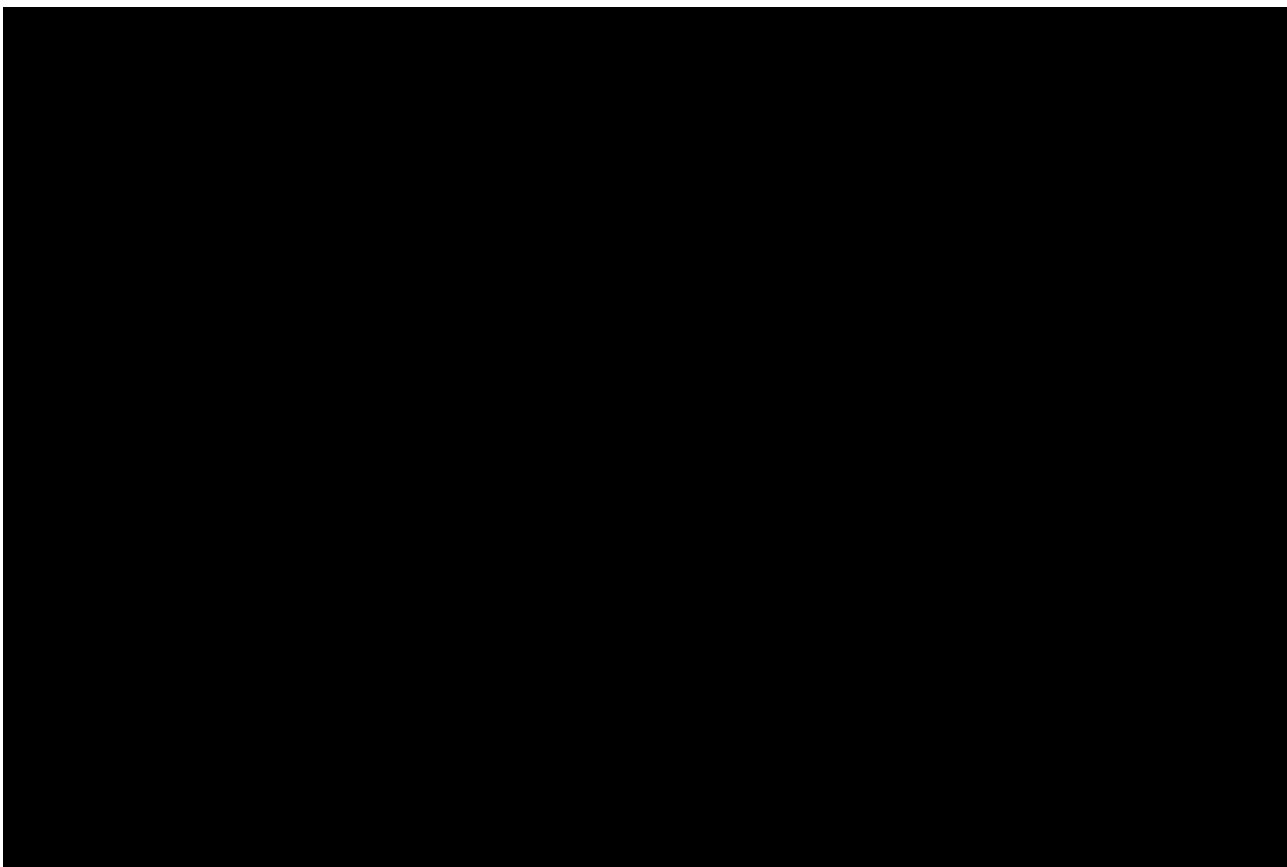
*Legemiddelverket godtar framskrivning av OS for hATTR-CM med loglogistisk for placebo og gamma for tafamidis*

#### **4.1.2 Behandlingsvarighet**

Om lag 20 % av pasientene hadde avsluttet behandling med tafamidis ved slutten av ATTR-ACT studien. KM for behandlingsvarighet for de to modellerte populasjonene villtype og hereditær ATTR-CM, NYHA I-II vises under:



*Figur 20 KM for behandlingsvarighet for wtATTR-CM, NYHA I-II. Lysegrå = tafamidis, lysegul = placebo (kilde Pfizer)*



Figur 21 KM for behandlingsvarighet for hATTR-CM, NYHA I-II. Lysegrå = tafamidis, lysegul = placebo (kilde Pfizer)

For tilpasning av KM-data fra studien til parametriske funksjoner leverte Pfizer smoothed og unsmoothed hasardsplott for wtATTR-CM og hATTR-CM NYHA I/II samt hasardsplott for de ulike parametriske funksjonene og kurver over framskrivningenes tilpassing til KM data og AIC/BIC. Logkumulativ hasardsplott ble også levert.

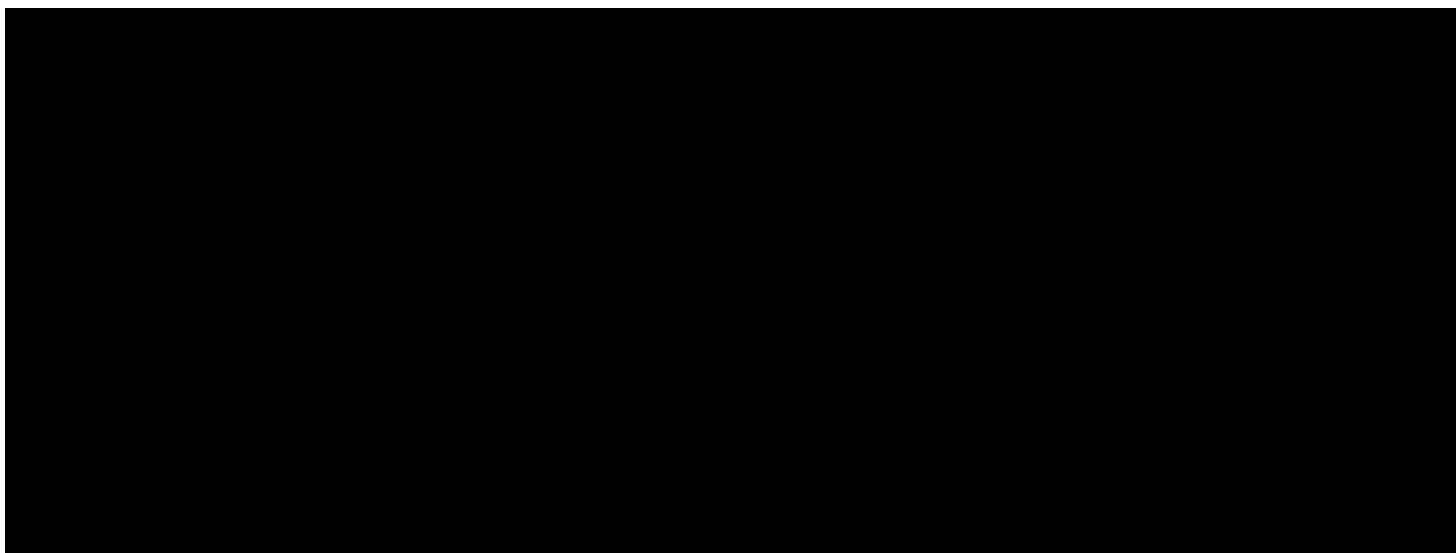
AIC og BIC verdier er vist i tabellen under.

Tabell 18 AIC og BIC for behandlingsvarighet wtATTR-CM og hATTR-CM for tafamidis

<b>wtATTR-CM Pooled Active Treatment – 49-month Data</b>		
Model	AIC	BIC
Exponential	315.53	318.55
Weibull	317.15	323.20
Gamma	317.13	323.18
Log-logistic	317.13	323.18
Lognormal	316.86	322.91
Gompertz	317.32	323.36
Generalized Gamma	318.84	327.92
Generalized F	320.84	332.94

<b>hATTR-CM Pooled Active Treatment – 49-month Data</b>		
Exponential	63.71	65.24
Weibull	65.62	68.68
Gamma	65.65	68.71
Log-logistic	65.47	68.52
Lognormal	65.00	68.05
Gompertz	64.81	67.86
Generalized Gamma	66.36	70.94
Generalized F	68.37	74.47

Framskrevne kurver for de gruppene wtATTR-CM NYHA I/II og hATTR-CM NYHA I/II vises i figuren under.



Figur 22 KM data for TTD fra ATTR-ACT studien for wtATTR-CM (venstre) og hATTR-CM (høyre) med parametriske framskriving

Pfizer valgte framskriving med eksponentiell funksjon for både wtATTR-CM og hATTR-CM fordi alle kurvene framsto som klinisk plausible og eksponentiell hadde best AIC/BIC tilpasning.

#### **Legemiddelverkets vurdering av behandlingsvarighet**

Basert på AIC/BIC er eksponentiell best tilpasset for både wtATTR-CM og hATTR-CM, men lognormal, gamma, loglogistisk og Weibull vurderes å ha tilnærmet likeverdig tilpasning basert på AIC/BIC. Hasarden varierer mye over tid og smoothed hasard viser liten endring over tid. Flere av de parametriske funksjonene viser liknende hasardform som data fra studien. Tilpasning til KM dataene vurderes som god for alle kurvene men de framskriver svært ulikt. Estimert median varierer mye mellom de ulike parametriske funksjonene. For wtATTR-CM varierer median mellom 100 (Gompertz) og 200 (lognormal) måneder og for hATTR-CM mellom 120 (eksponentiell) og 250 (lognormal) måneder. For hATTR-CM er Gompertz og generalisert gamma ikke aktuelle visuelt vurdert, da de framskriver behandlingsvarighet som aldri når null.

I henhold til preparatomtalen skal lege med kunnskap om amyloidose/kardiomyopati vurdere fortsatt behandling ved fremskreden amyloidrelatert hjerteskaade, f.eks. NYHA klasse-III (14), og det er derfor

kanskje plausibelt at pasientene i norsk klinisk praksis avslutter behandling noe tid før de dør. Validering med kliniske eksperter tillegges større vekt enn de statistiske vurderingene.

Pfizers valg med eksponentiell framskrivning av behandlingsvarighet gir median behandlingsvarighet for wtATTR-CM på ca 140 måneder, noe som er lenger enn antatt median OS (100 måneder). Kliniske eksperter forklarer at fra en kardiologisk synsvinkel, vil forverring av hjertesvikttilstanden som for eksempel forverring av NYHA klasse danne grunnlag for å endre behandlingen. Siden det hittil ikke har vært tilgjengelig medikamentell behandling for ATTR-CM, vil det være vanskelig å anslå hvordan behandlingsvarigheten for tafamidis vil være i framtiden. Legemiddelverket mener det er lite trolig at behandlingsvarigheten vil være lenger enn det vi anslår som overlevelse og velger derfor å framskrive behandlingsvarighet med Gompertz for wtATTR-CM som gir lavest median varighet (100 måneder) tilgjengelig i Pfizers modell. Dette gir nedgang i IKER på om lag 200 000 NOK. Tilsvarende vurderinger gjøres for hATTR-CM, og den kurven som her gir kortest median behandlingsvarighet er eksponentiell med om lag 120 v som er lengere enn anslått median OS (70 måneder). Andre valg er ikke tilgjengelig i Pfizers modell. Det bemerkes at OS kurven overstyrer kurven for behandlingsvarighet i modellen.

*Legemiddelverket endrer framskrivning av behandlingsvarighet for wtATTR-CM fra eksponentiell til Gompertz*

*Legemiddelverket godtar eksponentiell framskrivning av behandlingsvarighet for hATTR-CM*

#### 4.1.3 Overgangssannsynligheter mellom NYHA-klasser og ekstrapolering av disse



OS dataene ble anvendt til å bestemme overgang til stadiet død, pasienter i live ble stratifisert på NYHA klasse i hver syklus. For de første 30 månedene i modellen har firma brukt fordelingen av NYHA-klasser i tråd med det som ble rapportert ved ulike tidspunkter for de modellerte subgruppene i ATTR-ACT. Ved hjelp av studiedataene har man beregnet gjennomsnittlig fordeling blant NYHA-klasser og estimert sannsynlighetene spesifikke for overgang mellom hver NYHA-klasse. Prosentandelene i de ulike NYHA klassene ble brukt til å lage empiriske overgangssannsynligheter. Ved manglende data om NYHA klasse har Pfizer imputert ved hjelp av metoden LOCF (last observation carried forward). Studiens målepunkter var hver 6. måned og følgelig er NYHA overganger mulig etter hver 6. måned (død er imidlertid hele tiden mulig i modellen og ikke avhengig av modelleringen av NYHA klasser). Fra og med 30 måneder i modellen, når studiedata ikke lenger er tilgjengelig, har fordelingene blant NYHA-klassene blitt ekstrapolert med disse estimatene. Firma validerer overgangssannsynlighetene med en studie av Ford et al (26).

**Tabell 19 Dødelighet per NYHA klasse for subgruppene NYHA I-II og III**



NYHA class at time of death	NYHA class I/II		NYHA class III	
	<i>Pooled Tafamidis</i>	<i>Placebo</i>	<i>Pooled Tafamidis</i>	<i>Placebo</i>
NYHA I				
NYHA II				
NYHA III				
NYHA IV				

Kostnader (utenom legemiddelkostnad) og HRQoL er direkte knyttet opp mot NYHA-klassene i modellen. For visualisering av den prosjekterte fordelingen av NYHA-klasser over tid i den helseøkonomiske modellen for behandlingsarmene i subgruppene vises det til figur i [appendiks 5](#).

Tabell 20 beregnede overgangssannsynligheter som benyttes i modellene

		To					
Used in Model:	Variant - NYHA I & II only	1					
		Vyndaqel	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	
		NYHA I					
		NYHA II					
		NYHA III					
		NYHA IV					
		From	Placebo				
		NYHA I					
		NYHA II					
		NYHA III					
NYHA IV							

		To					
Used in Model:	Wildtype - NYHA I & II only	2					
		Vyndaqel	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	
		NYHA I					
		NYHA II					
		NYHA III					
		NYHA IV					
		From	Placebo				
		NYHA I					
		NYHA II					
		NYHA III					
NYHA IV							

### **Legemiddelverkets vurdering**

Metoden LOCF for imputering av hull i datasettet går ut på at den siste registrerte verdi for et individ anvendes i de påfølgende manglende registreringene. Avhengig av den aktuelle problemstillingen og sykdomsutviklingen og mønsteret i manglende data, kan metoden gi ulike utslag. Pfizer har ikke opplyst om hvor mye data som mangler i datasettet eller om mønsteret i dette. Det kan ikke utelukkes at årsaken til manglende data er forverring av sykdommen, som samlet kan gi økt HRQoL for tafamidis armen sammenlignet med placebo armen. Legemiddelverket mener at metoden sannsynligvis ikke er konservativ i denne analysen.

Overgangssannsynlighetene og ekstrapoleringene av disse er beregnet basert på studiedata og på en transparent måte. Resultatene av de helseøkonomiske analysen i denne metodevurderingen gir meget høy IKER, og resultatet er i hovedsak drevet av OS foruten selve legemiddelkostnadene for tafamidis. En sensitivitetsanalyse hvor pasientene etter måned forblir i samme NYHA klasse frem til død viser imidlertid at IKER øker med ca 100. 000 kr, noe som er relativt lite i et scenario hvor IKER er nærmere 3 millioner kroner. Legemiddelverket har derfor etter en totalvurdering ikke gått nærmere inn på beregning og implementering av overgangssannsynlighetene.

#### **4.1.4 Analyseperspektiv**

Hovedanalysen til Pfizer er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv der nytte og kostnader er diskontert med en diskonteringsrate på 4 % per år. Tidshorisonten er 25 år i begge modellene, noe som tilsvarer et livstidsperspektiv.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Analyseperspektivet og diskonteringsraten er i henhold til retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser (27). Legemiddelverket mener videre at sykluslengde på en måned er kort nok til å fange opp tidspunkt for hendelser (som for eksempel behandlingsavbrudd og sykehusinnleggelser). Tidshorisonten på 25 år er lang nok til å fange opp alle effektforskjeller på OS forbehandling med tafamidis sammenlignet med placebo. Legemiddelverket har i en sensitivitetsanalyse sett på betydningen av redusere tidshorisonten til 20 år, dette påvirker IKER i liten grad.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

#### **4.1.5 Kostnader (input data)**

Den helseøkonomiske modellen inkluderer direkte kostnader som legemiddelkostnader, kostnader ved oppfølging av hjertesykdom og sykehusinnleggelser, kostnader relatert til behandling av bivirkninger og kostnader i livets slutfase. Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

#### **4.1.5.1 Utredningskostnader**

Det er ikke tatt høyde for utredningskostnader i analysen. Dette er en kostnad for helsevesenet som vil øke med en økende bevissthet rundt ATTR-CM. Det pågår flere forskningsprosjekter i forbindelse med nye utredningsmetoder og screeningalgoritmer for denne sykdommen. Kostnader ved diagnostisering av ATTR-CM er 8630 NOK og inkluderer skjelettundersøkelse med SPECT/CT av thorax, MR av thorax med kontrast og ultralyd av hjertet. Disse kostnadene vil ikke påvirke IKER i analysen.

#### **4.1.5.2 Legemiddelkostnader**

##### **Innsendt dokumentasjon**

Legemiddelkostnaden for tafamidis i modellen er beregnet basert på faktisk dosering i og gjennomsnittlig behandlinglengde i ATTR-ACT (se kapittel 4.1.2). Legemiddelkostnad for en pakke tafamidis a 30 kapsler er AUP ekskl. mva er 152 959 NOK. Pfizer har også fått markedsføringstillatelse for en pakning a 90 kapsler, men har ikke søkt om pris for denne. I studien var RDI (relative dose intensity) for hATTR-CM og wtATTR-CM på hhv. 98,6% og 96,61% og dette er også antatt for dosering i analysen. Svinn i form av pasienter som avslutter behandling og fremdeles har tabletter igjen i pakningen, er ikke inkludert.

Månedlige kostnader til andre legemidler ved standard støttebehandling ved hjertesvikt grunnet restriktivt kardiomyopati er ikke inkludert i modellen.

##### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at det er rimelig å benytte en RDI som observert i ATTR-ACT studien i modellen slik som i Pfizer sitt basecase.

Behandlingsvarighet av tafamidis er i modellen framskrevet som beskrevet i kapittel 4.1.3. I Pfizers basecase er ikke svinn inkludert, dette kan gi en underestimert utgifter til tafamidis. Totalt avsluttet 34,5 % av pasientene behandling med tafamidis permanent ila ATTR-ACT studien (30 måneder), og for 42,9 % var årsaken at de døde. For de resterende 57,1 % av pasientene skyldtes behandlingsstans andre årsaker (kilde Pfizer).

Basert på preparatomtalens anbefalinger om å vurdere nytten av å fortsette behandling med tafamidis ved sykdomsprogresjon og klinikers vurdering av at man per i dag ikke vil fortsette behandling ved overgang til NYHA klasse III, antar Legemiddelverket at langt flere av pasientene i norsk klinisk praksis kontrollert vil avslutte behandling på tafamidis i samråd med lege ved overgang til NYHA klasse III, og at en mindre andel av pasientene vil dø mens de står på behandling enn hva som er observert i ATTR-ACT studien.

Legemiddelverket mener at pasientene i ATTR-ACT studien trolig mottar lengre behandling med tafamidis sammenlignet med hva man vil se i norsk klinisk praksis. På generelt grunnlag vil imidlertid ikke Legemiddelverket ensidig justere behandlingstid i en analyse, uten å samtidig justere for påvirkning på effekt, i dette tilfellet OS. Det foreligger ikke grunnlag for å (ned)justere OS i analysen, og Legemiddelverket velger derfor i sitt basecase heller ikke å nedjustere behandlingsvarigheten, men viser betydningen av å slutte behandlingen ved overgang til NYHA klasse III i en scenarioanalyse, dette

reduserer IKER med 530 000-660 000 NOK. Å modellere behandlingskostnader for NYHA klasse III vil føre til økte tafamidis utgifter.

Samlet mener Legemiddelverket at det ikke er hensiktsmessig å justere for eventuelt svinn grunnet død eller behandlingsstans grunnet bivirkninger, ettersom dette trolig har liten innvirkning på behandlingskostnader sammenlignet med å avslutte behandling ved tap av effekt.

Legemiddelverket viser påvirkning på IKER av behandlingsstans ved overgang til NYHA klasse III i en sensitivitetanalyse, dette reduserer IKER med 530 000-660 000 NOK.

Legemiddelverket mener at modellen burde ha inkludert kostnader til legemidler som benyttes ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati (BSC). Legemiddelverket har ikke kunnet teste sensitiviteten av å inkludere dette spesifikt, men har testet sensitiviteten av å øke de generelle oppfølgingskostnadene, se kapittel 4.1.5.3 under.

#### 4.1.5.3 Sykehusinnleggelser

##### Innsendt dokumentasjon

Firma har valgt å inkludere generelle kostnader for hjerterelaterte sykehusinnleggelser basert på frekvensen rapportert for behandlingsarmene i ATTR-ACT. Innleggesraten er regnet med utgangspunkt i ITT-populasjonen og er lik på tvers av NYHA-klasser grunnet mangel på god nok data ifølge firma. Kostnaden for en sykehusinnleggelse er NOK 60 744 (DRG 127: Hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk).

Tabell 21: Innleggesrate per syklus for de ulike behandlingsgruppene brukt i analysene.

	hATTR-CM	wtATTR-CM
Tafamidis		
Placebo		

##### Legemiddelverkets vurdering.

Figur 9 i kapittel 3.4.1 viser en subgruppeanalyse fra ATTR-ACT studien, og her er risikoen for sykehusinnleggelser økt for tafamidis armen sammenlignet med placebo armen i NYHA klasse III. Pfizers bruk av samme innleggesrate på tvers av NYHA klasser er dermed en forenkling som favoriserer tafamidis.

Selv om raten per syklus er lavere (som vist i tabellen over), er totalkostnadene for innleggelse likevel høyere i aktiv arm. Dette skyldes at pasientene lever lenger. Legemiddelverket mener at de modellens resultat hvor det er økte utgifter til sykehusinnleggelser er rimelige i forhold til studiedata, selv om metoden som er benyttet for å beregne ratene kanskje ikke er den best egnede. I et totalperspektiv er kostnadene for innleggelser relativt lave sammenlignet med selve legemiddelkostnaden, og derfor har ikke Legemiddelverket gått nærmere inn på modelleringen av disse. Effekten av å bytte om på innleggesratene for tafamidis- og placebo-arm ble utforsket i en scenarioanalyse og viser en nedgang i IKER på 140 000 for wtATTR-CM populasjonen. Legemiddelverket godtar modelleringen av kostnadene ved sykehusinnleggelser.



#### 4.1.5.4 Oppfølgingskostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Oppfølgingskostnader for hjertesvikt er hentet fra en rapport fra NorCAD og inkluderte 2 spesialistbesøk, 3 konsultasjoner i primærhelsetjenesten og 3 blodprøver årlig. Grunnet mangel på data har firma ikke differensiert kostnader (unntatt sykehusinnleggelse) til behandling i ulike NYHA-klasser, og gir derfor alle pasienter med hjertesvikt samme oppfølgingskostnad i hver syklus. Kostnadene er hentet fra Den Norske Legeforening (28).

	Cost description per episode	Cost per year	Cost per cycle
2 Doctor visits – Specialist	Tariff 3ad * 2 = 702	NOK 1 404	NOK 117
3 Doctor visits – Primary care	Tariff 2ad * 2 = 320	NOK 960	NOK 80
3 Simple blood sample	Tariff 1e * 2 = 124	NOK 372	NOK 31
<b>Total cost per cycle. Estimated as an average for all NYHA classes</b>			<b>NOK 228</b>

##### Legemiddelverkets vurdering

Basert på innspill fra klinikere mener Legemiddelverket at to årlige timer hos spesialist virker lite, og Legemiddelverket endrer dette til fire årlige besøk i tillegg til de tre timene hos fastlege, dette endrer IKER i ubetydelig grad (1000 kr). Å tillegge månedlige utgifter til andre legemidler (enn tafamidis) ved hjertesvikt påvirker IKER i samme størrelsesorden (om lag 1000 kr). Legemiddelverket har altså doblet kostnader for legetime i spesialisthelsetjenesten (økt fra to til fire), men benytter seg ellers av de samme kostnadene i sin hovedanalyse. En del andre kostnader kunne vært inkludert i analysen, men Legemiddelverket har ikke tillagt dette ettersom IKER påvirkes i svært liten grad.

#### 4.1.5.5 Bivirkninger

##### Innsendt dokumentasjon

Firma har inkludert kostnader knyttet til diaré og urinveisinfeksjon som beskrevet i kapittel 3.4.2. DRG-vektene er multiplisert med 2019-kostnaden for en DRG (NOK 44 654).

I modellen kan man velge om man vil belaste totalkostnaden for bivirkningene ved første syklus eller om de skal være løpende over tidshorizonten. Firma har valgt å la kostnadene være løpende i sin hovedanalyse. For Tafamidisarmen er bivirkninger kun inkludert for pasientandelen som fremdeles går på behandling.

In perpetuity	<i>Probability of AE per cycle in Tafamidis</i>	<i>Probability of AE per cycle in Placebo</i>	<i>Cost to manage each AE episode</i>	<i>Cost reference</i>
Diarrhea	0.43%	0.82%	NOK 2 054	DRG 906O (27)
Urinary tract infection (UTI)	0.3%	0.55%	NOK 1 429	DRG 811S (27)
<b>Total cost of AE per cycle</b>	<b>NOK 25.77</b>	<b>NOK 12.62</b>		

Abbreviations: AE = adverse event.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket synes kostnadene for bivirkninger er noe lave, men godtar det firma har sendt inn.

#### 4.1.5.6 Kostnader ved livets slutfase

##### Innsendt dokumentasjon

Pfizer har i sin basecase lagt inn en kostnad på NOK 144 690 for hvert dødsfall i modellen. Kostnaden for den daglige terminalbehandlingen ble beregnet med utgangspunkt i DRG-kostnaden på NOK 44 654 ganget med en vekt på 0,099, som tilsvarer NOK 4 823. Siden terminalpleie er forventet å vare i en modellsyklus, (4 uker) ble denne kostnaden ganget med 30 for å tilsvare en total engangskostnad for hele perioden. Dette gir en kostnad ved livets slutfase på NOK 144 690.

	<b>Cost description</b>	<b>Total cost</b>	<b>Reference</b>
End of life cost	DRG959W Calculated up to 4 weeks	NOK 144 690	Helsedirektoratet (27)

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket legger til grunn en sats på NOK 118 002 for kostnader ved livets slutfase ved alle dødsfall i modellen. Denne satsen er hentet fra enhetskostnadsdatabasen (29), som legger til grunn en kostnad på NOK 59 001 for at livets slutfase varer i 14 dager. Legemiddelverket doubler denne satsen i sin hovedanalyse fordi det antas at livets slutfase vil vare i 4 uker for denne pasientpopulasjonen. Endringer av antatte kostnader i livets slutfase påvirker resultatene i minimal grad, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort grundige vurderinger av de inkluderte kostnadene.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra basecase analysen til Pfizer, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva, er vist i tabellen under.

Tabell 22: Firmaets hovedanalyse for ITT-populasjonen. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AU Puten mva.

	Tafamidis	Placebo	Differanse
Totale kostnader	7 824 698	247 354	7 577 344
Totale QALYs	4,06	1,75	2,31
Totale leveår	5,67	2,64	3,03
Merkostnad per vunnet QALY			3 274 857
Merkostnad per vunnet leveår			2 498 707

Tabell 23: Firmaets subgruppeanalyse begrenset til pasienter i NYHA-klasse I-II. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva.

	Tafamidis	Placebo	Differanse
Totale kostnader	9 511 732	256 427	9 255 304
Totale QALYs	5,17	1,95	3,22
Totale leveår	7,14	2,85	4,28
Merkostnad per vunnet QALY			2 873 870
Merkostnad per vunnet leveår			2 160 207

#### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Endringer i forutsetninger som er gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER) når Legemiddelverkets scenario sammenlignes med den basecase analysen til Pfizer:

Forutsetning	Pfizer basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnel se	Størrelse på endring i IKER (NOK/QALY)
<b>Pfizers originale basecase</b>	-	-	-	<b>3 274 857</b>
Pasientpopulasjon	ITT Populasjon i ATTR-ACT studien	hATTR-CM og wtATTR-CM begrenset til NYHA-klasse I & II	Se <a href="#">3.1</a>	hATTR-CM: -730 812 wtATTR-CM: -371 862
Aldersjustering av nyttevekter	Ingen aldersjustering	Aldersjustering utført	Se <a href="#">3.4.3</a>	hATTR-CM: + 113 009 wtATTR-CM: + 115 409
Nyttevekter	Arm-spesifikke nyttevekter for subgruppene	Samlede nyttevekter for subgruppene	Se <a href="#">3.4.3</a>	hATTR-CM: +272 540 wtATTR-CM: +185 199
Fremskrivning av behandlingsvarighet for wtATTR-CM	Eksponentiell	Gompertz	Se <a href="#">4.1.1</a>	wtATTR-CM: -199 102
Kostnader for behandling ved livets slutfase	kr 144 690	kr 118 002	Se <a href="#">4.1.5.3</a>	hATTR-CM: +1 357 wtATTR-CM: +1 329
Antall spesialistbesøk i året	2 årlige besøk: kr 288 per syklus	4 årlige besøk: kr 345 per syklus	Se <a href="#">4.1.5.5</a>	hATTR-CM: +1 782 wtATTR-CM: +1 786
<b>Legemiddelverkets basecase</b>	-	-		<b>hATTR-CM: 2 932 733 wtATTR-CM: 3 018 404</b>

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva, er vist i tabellene under.

Tabell 24: Resultater for wtATTR-CM. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tafamidis	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	8 977 718	242 120	8 735 598
Totale QALYs	5,07	2,18	2,89
Totale leveår	6,92	3,08	3,84
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 018 404
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 273 382

Tabell 25: Resultater for hATTR-CM. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tafamidis	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	9 018 799	254 722	8 764 076
Totale QALYs	4,74	1,75	2,99
Totale leveår	6,66	2,87	3,79
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 932 733
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 310 034

Totale kostnader for tafamidis er høyere i Legemiddelverket sine analyser, men den økte QALY-gevinsten resulterer i at IKER blir lavere for begge subgrupper enn hva firma opprinnelig leverte inn. Uavhengig av fordelingen av hATTR-CM i den norske pasientpopulasjonen med ATTR-CM, vil altså IKER være om lag NOK 3,0 millioner.

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har gjort følgende sensitivitets- og scenarioanalyser:

Parameter	Legemiddelverkets basecase	Sensitivitetsanalyse	IKER i scenario
Legemiddelverkets basecase	-	-	hATTR-CM: 2 932 733 wtATTR-CM: 3 018 404
Ekstrapolering av OS for behandlingsarmen	hATTR-CM: Gamma wtATTR-CM: Gompertz	hATTR-CM: Gompertz wtATTR-CM: Weibull	hATTR-CM: 2 823 631 wtATTR-CM: 2 728 628
Sykehusinnleggelser grunnet kardiovaskulære hendelser	Gjennomsnittsverdier på tvers av NYHA-klasser, hentet fra behandlingsarmene i studiene	NYHA-spesifikke sannsynligheter hentet fra behandlingsarmene i studiene	hATTR-CM: 2 983 077 wtATTR-CM: 3 005 683
Behandlingsstopp når pasienten progredierer til NYHA-klasse III- se kapittel 3.2	Ingen behandlingsstopp	Behandlingsstopp når pasienten progredierer til NYHA-klasse III	hATTR-CM: 2 378 105 wtATTR-CM: 2 332 811
Tidshorisont	25 år	20 år	hATTR-CM: 2 970 986 wtATTR-CM: 3 026 962

Parameterne i scenarioanalysene som har størst utslag på IKER (foruten legemiddelkostnaden) er behandlingsstopp og framskrivning av behandlingsvarighet.

### 4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Legemiddelverket har gjort separate analyser for hATTR-CM og wtATTR-CM, IKER for disse populasjonene er tilnærmet like (2,97 – 3,03 millioner NOK.), og dette skyldes at modellen gir relativt like gevinster i

kvalitetsjusterte leveår (2,9 - 3 QALYs), samtidig som behandlingsvarighet fremskrives med samme funksjon. Dette viser at legemiddelkostnaden påvirker kostnad-effekt brøken i omtrent like stor grad for de to populasjonene.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. Kostnadene som inngår i budsjettberegningene er beregnet i den innsendte helseøkonomiske modellen og bygger på samme antagelser som ligger til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse.

For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene se appendiks 3.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at den årlige kostnaden for å behandle 400 til 3000 pasienter med tafamidis vil ha en total budsjettkonsekvens på ca 657 millioner til 5,3 milliarder NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Pasientanslagene er basert på anslag fra firma (om lag 400 pasienter i år fem), klinikere, prevalens med økende pasientalder, mulig økt diagnostisering i kommende år, samt en antagelse om at det per i dag kun vil være aktuelt å behandle pasienter med diagnostisert sykdom i NYHA klasse I-II, hvorav klasse II utgjør majoriteten. Legemiddelverket har lagt til grunn Pfizer sine estimater for pasienter som vil få behandling med tafamidis per år, men har også presentert et scenario med noen tusen pasienter i år fem. Pasientantallet er svært usikkert, og Legemiddelverket mener det er en konservativ antakelse å bare legge til grunn firmaets sine beregninger. På bakgrunn av ovennevnte faktorer har Legemiddelverket utført scenarioanalyser der antagelsene i budsjettberegningene er variert. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at det kan være snakk om alt fra få nye pasienter sammenlignet med dagens situasjon og opp mot noen tusen pasienter med ATTR-CM. Avhengig av hvor mange som i de kommende årene diagnostiseres i NYHA-klasse I og II, kan det være snakk om et betydelig høyere pasientantall som vil være aktuelle for behandling med tafamidis. Budsjettvirkninger i det året med høyest budsjettkonsekvenser ved ulike scenarier er vist i tabellen under.



Tabell 26: scenarioanalyser for budsjettkonsekvenser

Scenario	Budsjettkonsekvenser i år fem. Legemiddelpriser basert på AUP inkl. mva.
Antall pasienter aktuelle for behandling med tafamidis øker jevnt fra 129 i år en til 397 i år fem	Ca. 657 millioner NOK
Antall pasienter aktuelle for behandling med tafamidis øker jevnt fra 129 i år en til 1500 i år fem	Ca. 2,6 milliarder NOK
Antall pasienter aktuelle for behandling med tafamidis øker jevnt fra 129 i år en til 3000 i år fem	Ca. 5,3 milliarder NOK
Budsjettkonsekvenser når andre relevante kostnader for spesialisthelsetjenesten er inkludert, totalt 397 pasienter i år fem.	Ca. 648 millioner NOK
Budsjettkonsekvenser når behandling avsluttes etter at pasienter progredierer til NYHA-klasse III, totalt 397 pasienter i år fem.	Ca. 518 millioner NOK
Budsjettkonsekvenser når behandling avsluttes etter at pasienter progredierer til NYHA-klasse III, totalt 3000 pasienter i år fem.	Ca. 4,3 milliarder NOK

Dersom om lag 400 pasienter behandles vil utgiftene i år fem være rundt 657 millioner NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 518 millioner NOK. Dersom 3000 pasienter behandles i år fem vil de årlige utgiftene være 5,3 milliarder NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 4,3 milliarder NOK.

Pfizer har ikke levert budsjettberegninger utover et anslag på pasientantallet og hva som vil være den årlige behandlingstkostnaden per pasient. Legemiddelverket har undersøkt budsjettkonsekvenser når andre relevante kostnader inkluderes. Beregningene viste at dersom andre relevante kostnader utover legemiddelkostnadene inkluderes påvirkes budsjettkonsekvensene i liten grad. På bakgrunn av dette er det kun budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten som er presentert i denne metodevurderingen.

## 6 OPPSUMMERING

---

Legemiddelverket har metodevurdert tafamidis til behandling av voksne pasienter med transtyretinamyloidose og kardiomyopati (ATTR-CM). Behandling med tafamidis er sammenlignet med placebo i en kostnad per QALY-analyse. Både tafamidis og placebo gis i tillegg til standardbehandling ved hjertesvikt grunnet restriktiv kardiomyopati. Indikasjonen omfatter behandling av pasienter med arvelig (hereditær) hATTR-CM og villtype (også kalt senil systemisk) wtATTR-CM.

*Legemiddelverket har vurdert nytte:*

Effekt og sikkerhet (bivirkninger) av tafamidis ved behandling av ATTR-CM er undersøkt i ATTR-ACT studien, en blindet fase III RCT med flere studiesentre. Studien inkluderte 441 pasienter. Legemiddelverket vurderer at studien er godt designet, men at resultatene fra ITT populasjonen ikke er direkte overførbare til norsk klinisk praksis, ettersom en høyere andel pasienter i studien hadde hATTR-CM enn i Norge (24 % sammenlignet med 1-8 %). For å kunne vurdere betydningen av genotype har Legemiddelverket derfor gjort separate analyser for hATTR og wtATTR, for å kunne presentere en IKER og APT der andelen hATTR-CM pasienter er mellom 1-8 % slik antatt i norsk klinisk praksis.

Behandlingstiden i studien var 30 måneder. Pasientene kunne motta tafamidis etter ATTR-ACT studien i en åpen, enkeltarmet oppfølgingsstudie. Median oppfølgingstid i begge studier var samlet 36 måneder ved siste datakutt i oppfølgingsstudien, på dette tidspunktet var dødeligheten i tafamidis/tafamidis (T/T) armen signifikant lavere enn i placebo/tafamidis (P/T) armen (ITT populasjonen). Dødeligheten var også signifikant lavere i subgruppen med wtATTR pasienter, mens det ikke var vist statistisk signifikante forskjeller for hATTR, en subpopulasjon med relativt få pasienter, men her var det en positiv trend med færre OS hendelser.

For NYHA klasse I-II var dødeligheten signifikant lavere i T/T armen sammenlignet med P/T armen, og her var det også en lavere risiko for sykehusinnleggelser grunnet kardiovaskulære hendelser.

For NYHA klasse III var det ikke vist signifikante OS forskjeller mellom tafamidis og placebo, samtidig som risikoen for sykehusinnleggelser var høyere i tafamidis-armen.

Klinikere Legemiddelverket har konferert mener at det basert på den informasjonen som er tilgjengelig per i dag, ikke er grunnlag for å behandle pasienter i NYHA klasse III.

Legemiddelverket vurderer at det i norsk klinisk praksis er aktuelt å behandle pasienter som er diagnostisert med ATTR-CM i NYHA klasse I-II, men i praksis vil få eller ingen pasienter årlig diagnostiseres med ATTR-CM i klasse I.

*Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:*

Legemiddelutgiftene for tafamidis er svært høye, maks AUP ekskl. mva. er om lag 150 000 NOK per måned. I Legemiddelverkets base case er IKER om lag 3,0 millioner NOK.

*Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:*

En samlet beregning av alvorlighetsgrad for hele pasientpopulasjonen ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8,3 - 9 QALY, avhengig av hva fordelingen mellom hATTR-CM og wtATTR-CM er i det norske pasientgrunnlaget.

*Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:*

Resultatene i den helseøkonomiske modellen er drevet av effekt på overlevelse og utgifter til tafamidis. Legemiddelverket har gjort en rekke scenarionalyser i denne metodevurderingen, og generelt er IKER i svært liten grad sensitiv for andre endringer enn de parametere som påvirker behandlingsvarighet/kostnader for tafamidis eller OS.

Legemiddelverket har gjort separate analyser for hATTR-CM og wtATTR-CM, IKER for disse populasjonene er tilnærmet like (2,97 – 3,03 millioner NOK), og dette skyldes at modellen gir relativt like gevinster i kvalitetsjusterte leveår (2,9 - 3 QALYs), samtidig som behandlingsvarighet fremskrives med samme funksjon. Dette viser at legemiddelkostnaden påvirker kostnad-effekt brøken i omtrent like stor grad for de to populasjonene.

Det foreligger begrenset med litteratur for den norske populasjonen av ATTR-CM pasienter, og det er heller ikke erfaring med behandling av tafamidis for den aktuelle indikasjonen i norsk klinisk praksis. Per i dag henvises ikke pasienter med sykdom i NYHA klasse I til spesialisthelsetjenesten med mindre hATTR-CM er kjent i familien, og de fleste pasientene som diagnostiseres har wtATTR-CM i NYHA klasse III. Det har ikke være mulig for Legemiddelverket å gjøre separate analyser for NYHA klasse I og II, og IKER er basert på effektdata for NYHA I-II. Trolig vil relativ effekt være bedre om behandling startes i NYHA klasse I sammenlignet med NYHA klasse II, samtidig som behandlingskostnader vil være høyere grunnet lengre behandlingstid før pasientene når NYHA klasse III.

I ATTR-ACT studien kunne pasientene motta tafamidis livet ut, og behandlingsvarighet som observert i studien og med framskriving er modellert i både Pfizers og Legemiddelverkets basecaser. I norsk klinisk praksis vil man trolig ved tap av effekt/sykdomsprogresjon stoppe behandlingen tidligere. På generelt grunnlag vil ikke Legemiddelverket ensidig justere behandlingstid i en analyse, uten å samtidig justere for påvirkning på effekt, i dette tilfellet OS. Det foreligger ikke grunnlag for å justere OS i analysen, og Legemiddelverket velger derfor i sitt basecase heller ikke å nedjustere behandlingsvarigheten, men viser betydningen av å slutte behandlingen ved overgang til NYHA klasse III i en scenarionalyse, dette reduserer IKER med 555 000-686 000 NOK.

*Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:*

Prevalensen for wtATTR-CM øker med alder, og prevalensen basert på biopsi av hjertemuskulaturen anslås til å være 20-25 % hos pasienter i åttiårene. Hos yngre pasienter er ATTR-CM sjeldnere, og hATTR-CM grunnet arvelige forandringer er også for sjelden å regne. ATTR-CM har lenge vært en underdiagnostisert sykdom, men den siste tiden har mindre invasive diagnostiske metoder blitt tatt i bruk, og man forventer også økt oppmerksomhet om sykdommen nå som kausal behandling som tafamidis har fått markedsføringstillatelse i Norge. Det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter som vil

være aktuelt å behandle i et femårs perspektiv, men det er grunn til å anta at mellom 400 og noen tusen pasienter kan være aktuelt å behandle i år fem.

Legemiddelverkets budsjettberegninger tar utgangspunkt i at bare pasienter med sykdom i NYHA klasse I-II vil starte behandling.

Dersom om lag 400 pasienter behandles med tafamidis vil utgiftene i år fem være rundt 2,3 milliarder NOK (AUP inkl. mva), og om disse pasientene avslutter behandling ved progresjon til NYHA klasse III vil de årlige utgiftene være 1,9 milliarder NOK (AUP inkl. mva). Tilsvarende for 3000 pasienter vil være 15,2 og 12,7 milliarder NOK (AUP inkl. mva). Budsjettberegningene er forenklede og svært usikre.

Statens legemiddelverk, 10-09-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Reidun Os Husteli  
Victoria Fife  
Randi Krontveit  
saksutredere

## REFERANSER

---

1. Store medisinske leksikon. Kardiomyopati. 2018.
2. Wien T. N. Behandling av amyloidose. Tidsskr Nor Legeforen. 2008;128:1397-400.
3. Rugberg F. L. et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73.
4. EMA. Assessment report for Vyndaqel. Procedure No EMEA/H/C/0022942011.
5. Maurer S. M. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-16.
6. Store medisinske leksikon. Transthyretin. 2019.
7. Rugberg F. L. et Berk J. L. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. Circulation AHA. 2012;126:1286-300.
8. EMA. Assessment report for Vyndaqel. EMEA/H/C/002294/X/0049/G2020.
9. Dzung J. N. et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. BMJ Heart. 2012;98:1546-54.
10. T. Giverhaug. Farmakologisk behandling av hjertesvikt. Nor Farmaceut Tidsskr. 2016;124(1):26-30.
11. Gillmore J. D. et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation AHA. 2016.
12. Maurer S. M. et al. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). Circ Heart Fail. 2017;10.
13. Norsk Legemiddelhandbok. T8.6 Hjertesvikt. 2017.
14. EMA. Preparatomtale for vyndaqel. 2020.
15. Helsedirektoratet. Forebygging av hjerte- og karsykdom. . Nasjonal faglig retningslinje2018.
16. Elliott P. M. et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal. 2014;35:2733-99.
17. Ponikowski P. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016;37:2129-200.
18. Elliot P. et al. Interim analysis of data from a long-term, extension trial of tafamidis meglumine in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. The ESC meeting is in Paris France from August 31-September 4 2019,2019.
19. Lane T. et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. American Heart Association Journal. 2019;140:16-26.
20. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.
21. Gallagher A, Lucas R, Cowie M39 Does NYHA class predict health-related quality of life?Heart 2018;104:A37.
22. Gallagher AM, Lucas R, Cowie MR. Assessing health-related quality of life in heart failure patients attending an outpatient clinic: a pragmatic approach. ESC Heart Fail. 2019;6(1):3 - 9. doi:10.1002/ehf2.12363
23. Ford E, Adams J, Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. BMJ Open. 2012;2(5):e001094. Published 2012 Sep 1. doi:10.1136/bmjopen-2012-001094.

24. Circulation. 2020;141:1214–1224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093.
25. Grogan M. et al. A Survival Analysis of Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy From the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. 21st Annual Meeting of the Heart Failure Society of America (HFSA); Grapevine, TX, USA2017.
26. Ford E, Adams J, Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. 2012;2(5):e001094.
27. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018.
28. Den Norske Legeforening. Normaltariffen for avtalespesialister 2019 - 2020 2019 [tilgjengelig fra: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/book/Spesialisttariffen-2019-2020/m-493>].
29. Enhetskostnadsdatabase. Statens Legemiddelverk. [Publisert 26.06.2020] Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>
30. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

## APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med tafamidis.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata og kliniske eksperter. Alder for hATTR-CM og wtATTR-CM er på henholdsvis 60- og 74 år. Se seksjon [3.1](#) for flere detaljer om kilder brukt.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>5</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>6</sup>. Tabell A2 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

---

<sup>5</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>6</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.



Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

		hATTR-CM	wtATTR-CM
Alder	A	60 år	74 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	19.8	10.4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	1.87	2.33
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert <sup>+</sup>	P* <sub>A</sub>	1.82	2.2
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>18</b>	<b>8.2</b>

<sup>+</sup> utregning av P\*<sub>A</sub> for hATTR-CM og wtATTR-CM er justert fordi rapporterte nyttevekter i studien er høyere enn livskvalitetsvekter for den generelle befolkningen i samme aldersgrupper. Formel for justering er som følger: P<sub>A</sub> \* (nyttevekt for generell befolkning/nyttevekt fra studie). For hATTR-CM er utregning som følger: 1.87 \* (0.811/0.831) = 1.82 og for wtATTR-CM er utregning som følger: 2.33 \* (0.808/0.857) = 2.2

Andelen pasienter med hATTR-CM i norsk klinisk praksis er estimert til mellom 1-8%. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8.3-9 QALY for hele populasjonen, avhengig av hvilken andel hATTR-CM utgjør av pasientgrunnlaget.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>7</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>8</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al.<sup>9</sup> Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>10</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>11</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (30), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>12</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>13</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>14</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>15</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>7</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>8</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>9</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>10</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>11</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>12</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>13</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>14</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>15</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

## APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Pfizer har ikke levert budsjettberegninger utover et anslag på pasienter de neste 5 årene og hva den årlige legemiddelkostnaden vil være per pasient. Legemiddelverket har undersøkt budsjettkonsekvenser når andre relevante kostnader inkluderes. Beregningene viste at dersom andre relevante kostnader utover legemiddelkostnadene inkluderes påvirkes budsjettkonsekvensene i liten grad. På bakgrunn av dette er det kun budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten som presenteres i denne metodevurderingen.

Kostnadene som inngår i budsjettberegningene er beregnet i den innsendte helseøkonomiske modellen og bygger på samme antagelser som ligger til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse.

### A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Tabell 28: Pfizer sine beregninger for pasienter aktuelle for behandling med tafamidis de neste fem årene.

	2020	2021	2022	2023	2024
Total population in Norway	5 370 000	5 400 000	5 440 000	5 477 000	5 514 000
% with wild-type and hereditary ATTR-CM (prevalence)	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
Estimated numbers of wild-type ATTR-CM	1 611	1 620	1 632	1 643	1 654
% Diagnosed	20 %	25 %	30 %	35 %	40 %
Total number of estimated patients with ATTR-CM diagnosed (total population)	322	405	490	575	662
% in eligible NYHA class I – II*	40 %	45 %	50 %	55 %	60 %
Total patients with ATTR-CM eligible to receive tafamidis (sub population NYHA class I and II) *	129	182	245	316	397

\*Based on numbers from the Norwegian Advisory Board held the 15<sup>th</sup> of January 2019.

Legemiddelverket har lagt til grunn Pfizer sine beregninger for pasienter som vil være aktuelle for behandling med Vyndaqel (tafamidis) de neste 5 årene. Legemiddelverket mener likevel at dette kan være konservative anslag, og utforsker et større pasientvolum i en scenarioanalyse.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Vyndaqel (tafamidis) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1 under. Dette gjelder for situasjonen der Vyndaqel (tafamidis) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Vyndaqel og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Vyndaqel tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyndaqel (tafamidis)	129	53	63	71	81
Standard behandling	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Vyndaqel og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Vyndaqel IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyndaqel (tafamidis)	0	0	0	0	0
Standard behandling	129	53	63	71	81

### A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse, med legemiddelpriser basert på maksimal AUP, bortsett fra:

- Merverdiavgift er inkludert i legemiddelkostnadene
- Kostnader er ikke diskontert
- Andre kostnader enn legemiddelkostnader er utelatt

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Vyndaqel blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyndaqel (tafamidis), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 296 699 944	kr 242 729 452	kr 213 231 922	kr 184 537 133	kr 157 058 844
Vyndaqel (tafamidis), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 121 899 977	kr 99 726 054	kr 87 606 914	kr 75 817 582
Vyndaqel (tafamidis), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 144 899 973	kr 118 542 290	kr 104 136 520
Vyndaqel (tafamidis), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 163 299 969	kr 133 595 280
Vyndaqel (tafamidis), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 186 299 965

For di Vyndaqel er ment som tilleggshandling til vanlig standardhandling for hjertesvikt, og det ikke finnes en komparator, blir legemiddelkostnadene NOK 0,- dersom metoden ikke blir tatt i bruk. Vi har derfor ikke presentert budsjettkonsekvensene dersom metoden ikke blir tatt i bruk.

### 6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning av anbefaling	<b>kr 296 699 944</b>	<b>kr 364 629 429</b>	<b>kr 457 857 948</b>	<b>kr 553 986 306</b>	<b><u>kr 656 908 190</u></b>

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Vyndaqel (tafamidis) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca NOK 567 millioner inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkla.

## APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre



individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

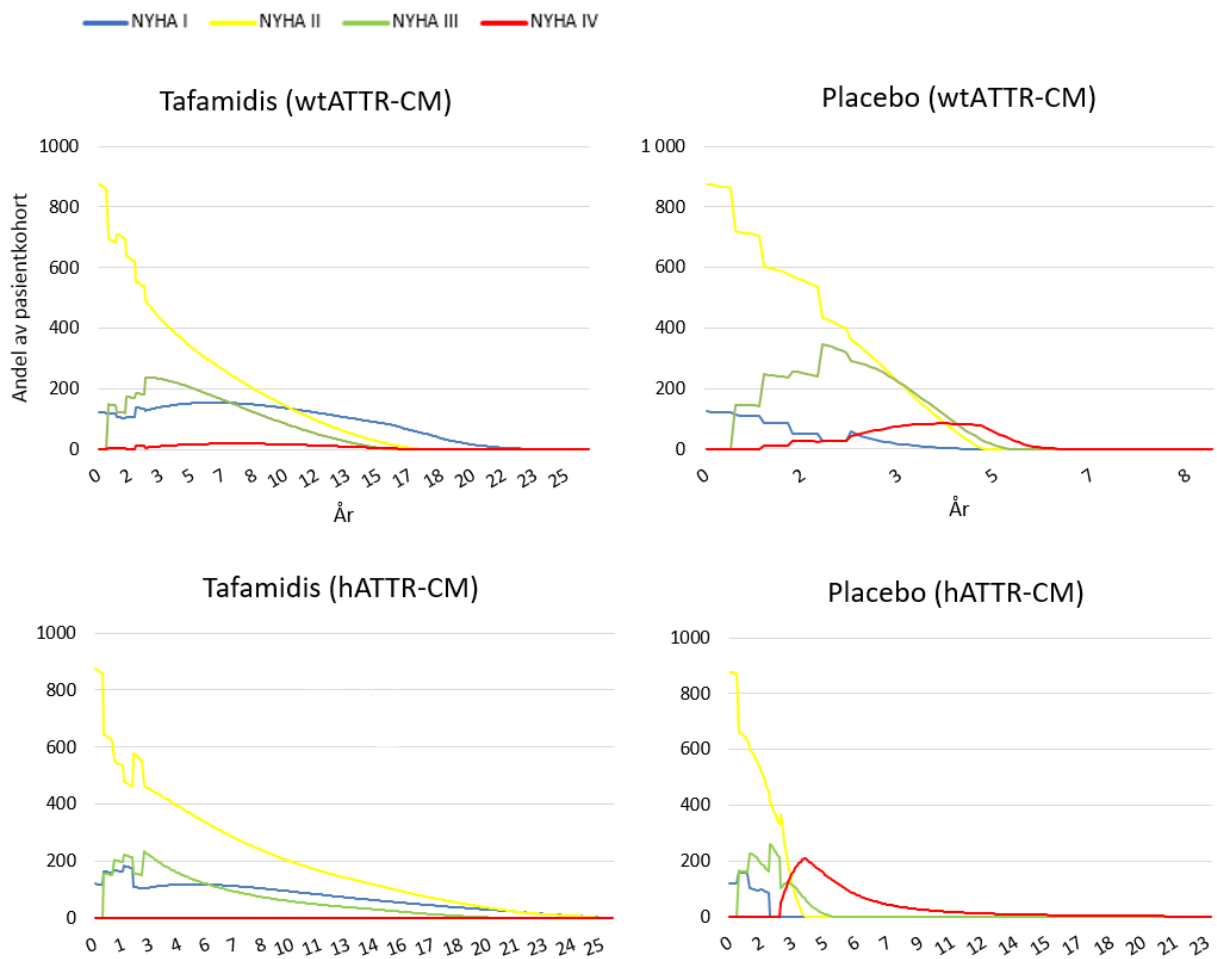
**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## APPENDIKS 5: FORDELING AV NYHA-KLASSER I DE HELSEØKONOMISKE MODELLENE

Figur 23: Fordeling av NYHA-klasser over tidshorizonten i modeller for behandlingsarmer i både wtATTR- og hATTR-populasjonen.



## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**