

# Medicinrådets vurdering af vutrisiran til behandling af vildtype eller hereditær transthyretin amyloidose hos voksne patienter med kardiomyopati

# Vurdi



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 29. april 2026

**Ikrafttrædelsesdato** 29. april 2026

**Dokumentnummer** 236046

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Vutrisiran (Amvuttra®)

**Indikation** Behandling af vildtype eller hereditær transthyretin amyloidose hos voksne patienter med kardiomyopati

**Lægemiddelfirma** Alnylam Netherlands B.V.

**ATC-kode** N07XX18

### Sagsbehandling

**Proces** 18-ugers proces

**Anmodning modtaget fra ansøger** 10. juni 2025

**Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden** 9. oktober 2025

**Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden** 17. marts 2026

**Rådets anbefaling** 29. april 2026

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 27 uger og 2 dage (137 arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende transthyretin amyloidose



© Medicinrådet, 2026  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 30. april 2026



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet vutrisiran til behandling af voksne patienter med transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati (ATTR-CM).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Alnylam Netherlands B.V.

## **Transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati**

ATTR-CM medfører hjertepåvirkning, og symptomerne inkluderer typisk åndenød, nedsat fysisk kapacitet, træthed og ødemer. Patienterne har nedsat livskvalitet og forkortet levetid. Vildtype ATTR-CM er karakteriseret ved en symptomdebut ved 75-80-årsalderen, mens symptomdebut for arvelig ATTR-CM, som er meget sjælden i Danmark, kan ske mellem 25 og 70-årsalderen. Der er ca. 100 nye patienter om året, og der er i alt ca. 550 patienter med ATTR-CM. Med Medicinrådets opstartskriterier for tafamidis og acoramidis forventes det, at 60-80 % af patienter med ATTR-CM er kandidater til nuværende behandling med tafamidis og acoramidis og dermed også med vutrisiran.

## **Vutrisiran**

Vutrisiran er et RNAi-baseret lægemiddel, der reducerer transthyretin-niveauer ved at fremme nedbrydning af RNA for transthyretin. Vutrisiran administreres som en subkutan injektion på 25 mg hver tredje måned.

## **Nuværende behandling i Danmark**

Den nuværende behandling er daglige orale tabletter med tafamidis eller acoramidis – anbefalet af Medicinrådet i henhold til opstartskriterier publiceret på Medicinrådets hjemmeside.

## **Effekt og sikkerhed**

Vutrisiran er undersøgt i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase-3-studie kaldet HELIOS-B, hvor tafamidis var tilladt som baggrundsbehandling i begge studiearme. Ca. 40% fik tafamidis i begge arme. Tafamidis og acoramidis er ligeledes undersøgt i dobbeltblindede placebo-kontrollerede fase-3-studier hhv. ATTR-ACT og ATTRIBUTE-CM.

Sammenligningen mellem vutrisiran og tafamidis/acoramidis er baseret på forankrede indirekte netværksmetaanalyser samt en post hoc within-trial-sammenligning i HELIOS-B, som sammenlignede vutrisiran monoterapi med tafamidis + placebo. Medicinrådet vurderer, at studiepopulationerne i HELIOS-B og ATTRIBUTE-CM er tilstrækkeligt sammenlignelige, og at de også svarer overens med den danske patientpopulation, hvorimod populationen i ATTR-ACT vurderes at være mere syge end den danske patientpopulation, som starter behandling.

Medicinrådet vurderer, at vutrisiran sammenlignet med placebo giver en klinisk relevant effekt for patienter med ATTR-CM på tværs af klinisk relevante effektmål, som både omfatter hårde kliniske endepunkter (død uanset årsag og kardiovaskulære hændelser), funktionelle mål (NYHA-klasse og 6MWT) og livskvalitet (KCCQ-OS).



Effekten observeres både i den fulde population og i den prædefinerede monoterapi population. Lignende effekter er observeret i studier, der undersøger tafamidis og acoramidis.

Når vutrisiran sammenlignes med de eksisterende standardbehandlinger, tafamidis og acoramidis, vurderer Medicinrådet på baggrund af en samlet faglig vurdering, at der ikke er betydelige forskelle i klinisk effekt, inkl. livskvalitet, og sikkerhed mellem lægemidlerne.

Effekten er vurderet på baggrund af indirekte sammenligninger på tværs af studier og HELIOS-B post hoc within-trial-sammenligning med tafamidis. De indirekte analyser kan ikke dokumentere en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne for alle effektmål. Sammenligningerne er dog usikre, da der på tværs af studierne er forskelle i populationer, effektmål og opfølgningstid. ATTR-ACT-studiet af tafamidis undersøger en population med mere fremskreden sygdom ift. ATTRIBUTE og HELIOS-B, hvor de to sidstnævnte studier vurderes at være tilstrækkeligt sammenlignelige. Ansøgers post hoc within-trial-sammenligning i HELIOS-B understøtter vurderingen af, at der ikke er klinisk relevant effektforskel mellem tafamidis og vutrisiran.

Almindelige bivirkninger ved vutrisiran er jf. EMAs produktresumé reaktion på injektionsstedet, forhøjet alanintransaminase, og forhøjet alkalisk phosphatase i blodet. Herudover er der risiko for vitamin-A mangel, og der anbefales derfor dagligt vitamin-A tilskud. Produktresuméet for acoramidis nævner diarré og urinsyreigt som meget almindelige bivirkninger, mens produktresuméet for tafamidis nævner diarré, udslæt og pruritus som meget almindelige. Medicinrådet vurderer derfor, at sikkerheden ved de tre lægemidler er sammenlignelig i sværhedsgrad, og at alle lægemidlerne har få bivirkninger.

Samlet set vurderer Medicinrådet på baggrund af gennemgangen af klinisk effekt inkl. livskvalitet, sikkerhed og usikkerheder, og en samlet faglig vurdering at vutrisiran kan betragtes som ligeværdigt behandlingsalternativ til tafamidis og acoramidis.

Der er forskel på administrationsformen mellem de orale TTR stabiliserende behandlinger tafamidis og acoramidis og RNAi behandlingen vutrisiran. Hvor TRR-stabiliserende behandlinger tages oralt én gang dagligt for tafamidis eller to gange dagligt for acoramidis, skal vutrisiran injiceres subkutant én gang hver 3. måned. Der kan være forskellige præferencer ift., om patienter foretrækker subkutan administration med længere intervaller relativt til daglig tabletbehandling, hvilket også afhænger af oplevede bivirkninger ved behandlingen. Medicinrådet anser det ikke som en ulempe, at vutrisiran administreres subkutant hver 3. måned, da det for nogle patienter kan opleves som en fordel med mindre hyppig administration.

#### **Omkostningseffektivitet**

Medicinrådets vurdering bygger på to omkostningsminimeringsanalyser til at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med vutrisiran sammenlignet med 1) tafamidis og 2) acoramidis.



Analyserne er baseret på et behandlingsforløb for en patient til estimering af lægemiddel-, administrations- og patientomkostninger. Øvrige omkostninger forventes at være sammenlignelige i de to behandlingsarme i begge analyser.

Der anvendes en tidshorisont på 2 år, og behandlingsvarighed forventes at være sammenlignelig mellem de to behandlingsarme i begge analyser. Medicinrådet vurderer dog, at behandlingsvarigheden gennemsnitligt vil være mere end 5 år og på sigt potentielt længere, hvis sygdommen opdages tidligere pga. forbedret opsporing.

Medicinrådet estimerer, at de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger mellem vutrisiran og tafamidis og acoramidis er hhv. ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK for to års behandling. Se tabel A og B. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 4,9-5 mio. DKK for to års behandling. De inkrementelle omkostninger drives af forskelle i lægemiddelomkostninger, mens administrations- og patientomkostninger har marginal betydning, da lægemiddeladministrationen forventes foretaget i eget hjem efter første administration.

Samlet set vurderer Medicinrådet ikke, at der er væsentlige usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse - sammenligning med tafamidis, diskonterede tal**

	Vutrisiran	Tafamidis	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale omkostninger</b>	<b>[redacted]</b>	<b>[redacted]</b>	<b>[redacted]</b>

**Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse - sammenligning med acoramidis, diskonterede tal**

	Vutrisiran	Acoramidis	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale omkostninger</b>	<b>[redacted]</b>	<b>[redacted]</b>	<b>[redacted]</b>



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen .....	11
1.2	Transthyretin amyloidose .....	11
1.2.1	Symptomer .....	12
1.3	Vutrisiran .....	12
1.4	Nuværende behandling .....	13
<b>2.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk model</b> .....	<b>13</b>
2.1	Analysetype .....	13
2.2	Grundantagelser .....	13
<b>3.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>14</b>
3.1	Litteratursøgning .....	14
3.1	Kliniske studier .....	15
3.1.1	HELIOS-B .....	17
3.1.2	ATTR-ACT .....	17
3.1.3	ATTRibute-CM .....	17
3.2	Population, intervention, komparator og effektmål .....	18
3.2.1	Population .....	18
3.2.2	Intervention .....	22
3.2.3	Komparator .....	22
3.2.4	Effektmål .....	22
3.3	Sammenligning af effekt .....	23
3.3.1	Analysemetode .....	23
3.3.2	Oversigt over effektestimater .....	24
3.4	Sammenligning af sikkerhed .....	28
3.5	Andre overvejelser .....	30
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	31
<b>4.</b>	<b>Helbredsrelateret livskvalitet</b> .....	<b>31</b>
<b>5.</b>	<b>Omkostninger</b> .....	<b>32</b>
5.1	Lægemiddelomkostninger .....	32
5.2	Hospitalsomkostninger .....	33
5.2.1	Administrationsomkostninger .....	33
5.2.2	Uønskede hændelser .....	33
5.3	Patientomkostninger .....	34
<b>6.</b>	<b>Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse</b> .....	<b>34</b>
<b>7.</b>	<b>Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse</b> .....	<b>35</b>



7.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	35
7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	36
<b>8.</b>	<b>Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>36</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>37</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>38</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>39</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>40</b>
12.1	Bilag A .....	40
12.2	Bilag B .....	42
12.3	Bilag C .....	44



### Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 38.



# Begreber og forkortelser

<b>6-MWD / 6MWT:</b>	Seksminutters gangdistance / seks minutters gangtest
<b>ACM:</b>	All-cause mortality (samlet dødelighed)
<b>AE:</b>	Adverse event (uønsket hændelse)
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>ALAT:</b>	Alaninaminotransferase
<b>ASAT:</b>	Aspartataminotransferase
<b>ATTR:</b>	Transthyretin amyloidose
<b>ATTR-CM:</b>	Transthyretin amyloidose med kardiomyopati
<b>ATTR-PN:</b>	Transthyretin amyloidose med polyneuropati
<b>ATTRwt / wtATTR:</b>	Wild-type transthyretin amyloidose
<b>hATTR:</b>	Hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose
<b>CI:</b>	Confidence interval (konfidensinterval)
<b>CV:</b>	Cardiovascular (kardiovaskulær)
<b>DKK:</b>	Danske kroner
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)
<b>EPAR:</b>	European Public Assessment Report
<b>eGFR:</b>	Estimeret glomerulær filtrationsrate
<b>HELIOS-B:</b>	Fase-3-studie af vutrisiran ved ATTR-CM
<b>HR:</b>	Hazard ratio
<b>HRQoL:</b>	Helbredsrelateret livskvalitet (Health-Related Quality of Life)
<b>ICER:</b>	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
<b>IPTW:</b>	Inverse Probability of Treatment Weighting
<b>ITT:</b>	Intention-to-treat
<b>KCCQ-OS:</b>	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary
<b>LS mean:</b>	Least squares mean



<b>MAIC:</b>	Matching-Adjusted Indirect Comparison
<b>NAC:</b>	National Amyloidosis Centre
<b>NMA:</b>	Network meta-analysis
<b>NR:</b>	Not reported (ikke rapporteret)
<b>NT-proBNP:</b>	N-terminal pro-brain natriuretisk peptid
<b>NYHA:</b>	New York Heart Association
<b>OR:</b>	Odds ratio
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie
<b>RDI:</b>	Relativ dosisintensitet
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAE:</b>	Serious adverse event (alvorlig uønsket hændelse)
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SD:</b>	Standard deviation (standardafvigelse)
<b>SEM:</b>	Standard Error of the Mean
<b>SMD:</b>	Standardized Mean Difference
<b>TTR:</b>	Transthyretin



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet vutrisiran til behandling af patienter med vildtype eller arvelig transthyretin-amyloidose hos voksne patienter med kardiomyopati.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Alnylam Netherlands B.V.

Alnylam Netherlands B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 09/06/2025.

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

## 1.2 Transthyretin amyloidose

Transthyretin er et transportprotein i serum og i cerebrospinalvæsken, som transporterer thyroxin (T4) og retinolbindende protein bundet til retinol (vitamin A). Ca. 95 % af transthyretin produceres i leveren, mens en mindre mængde produceres i plexus choroideus og retina.

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

Sygdommen kan være arveligt betinget (hATTR) eller opstå spontant (kaldet vildtype (ATTRwt)). ATTR-CM er relateret til stigende alder, men årsagen til, at nogle får sygdommen, mens andre ikke gør, er endnu ukendt. Obduktionsundersøgelser har vist, at amyloidaflejringer af transthyretin er til stede i hjertet i op til 25 % af ældre mennesker uden nødvendigvis at give symptomer på sygdom [1]. Dog anses det kliniske syndrom som en sjælden sygdom, som overvejende findes hos ældre mænd med kliniske tegn på restriktiv kardiomyopati, muligvis aortastenose og ofte med tillæg af karpaltunnelsyndrom [1]. Det er sandsynligt, at sværhedsgraden af symptomer ved de nævnte lidelser kan vise sig delvist at være betinget af graden af amyloidaflejringer i hjertemusklens.

ATTRwt-CM er karakteriseret ved en symptomdebut ved 75-80-årsalderen, mens symptomdebut for hATTR kan ske mellem 25 og 70-årsalderen. Fagudvalget bemærker, at sygdommen sandsynligvis er underdiagnosticeret, og at diagnosen i nuværende praksis stilles senere, end symptomerne indtræder. De fleste af patienterne er mænd.



Den mediane overlevelse for patienter med ATTR-CM, der kun er på symptomatisk behandling, er ca. 5 år fra diagnose [1]. Ifølge Danmarks Statistik er den gennemsnitlige restlevetid 7,87 år for en mand på 80 år.

Der er ikke publiceret estimater for incidens og prævalens af ATTR-CM i Danmark. EMA estimerede i 2011, at ATTRwt fandtes i 3 ud af 10.000 mennesker i EU. Med introduktion af en ny behandlingsmulighed og lettere initial non-invasiv screening i form af 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) skintigrafi forventes en stigning i incidens og prævalens for sygdommen. Dette skyldes øget diagnostisk fokus, som forventes at føre til en øget opsporing af patienter og samtidig en tidligere diagnose, hvilket fører til, at patienterne får en længere levetid med diagnosen. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 100 nye patienter om året, og at der i alt er ca. 550 patienter med ATTR-CM. Med Medicinrådets opstartskriterier forventes det, at 60-80 % af patienter med ATTR-CM er kandidater til acoramidis.

### 1.2.1 Symptomer

ATTR-CM medfører alvorlige symptomer, nedsat livskvalitet og forkortet levetid. Restriktiv kardiomyopati er kendetegnet ved hæmmet fyldning af den ene eller begge ventrikler på grund af øget stivhed og dermed en abnorm diastolisk ventrikelfunktion. Systolefunktionen er som hovedregel normal. Vægtykkelserne i ventriklerne er væsentligt forøget. Symptomerne på hjertepåvirkning inkluderer typisk åndenød, nedsat fysisk kapacitet, træthed og ødemer. Andre symptomer kan være svimmelhed, besvimelser, anginalignende smerter, arytmier og atrieflimmer. Graden af hjertesvigtssymptomer beskrives traditionelt ud fra fire NYHA-funktionsklasser, der er baseret på patientsymptomer. NYHA står for New York Heart Association. Nogle patienter med kronisk hjertesvigt oplever ingen eller få begrænsninger særligt NYHA funktionsgruppe I-II, hvor patienten kun oplever ingen eller få begrænsninger i normale fysiske aktiviteter. Andre patienter er betydeligt begrænset i deres fysiske aktivitet (NYHA-funktionsklasse III og IV) og oplever symptomer i hvile eller stillesiddende aktiviteter (klasse IV). Disse patienter har problemer med at klare dagligdagens gøremål. Dødeligheden blandt hjertesvigtspatienter stiger proportionelt med stigningen i NYHA-klasse. NYHA-klassifikation er ikke en præcis klassifikation, og den beror til dels på en subjektiv vurdering af symptomer. En anden prognostisk klassifikation, som anvendes af det Nationale Amyloidose Center (NAC) i UK, er baseret på en biomarkør for hjertepåvirkning, NT-proBNP, og nyrefunktion, eGFR. Denne klassifikation kaldes NAC-ATTR disease stage [2]. Klasse I er defineret som plasma NT-pro-BNP < 3000 ng/L og eGFR > 45 mL/min. Klasse III er defineret som NT-pro-BNP > 3000 ng/L og eGFR < 45 mL/min. Klasse II er restgruppen, der ikke opfylder kriterierne for enten klasse I eller III.

## 1.3 Vutrisiran

Vutrisiran (handelsnavn: Amvuttra<sup>®</sup>) er indiceret til behandling af vildtype eller arvet transthyretin amyloidose hos voksne patienter med kardiomyopati. Det er et RNAi-baseret lægemiddel, der administreres som en subkutan injektion hver tredje måned, reducerer hurtigt serum-TTR-niveauerne ved at fremme den katalytiske



nedbrydning af det RNA, der koder for både variant og wild-type TTR-protein. Den anbefalede dosis af vutrisiran er 25 mg.

Vutrisiran har også indikation til behandling af hereditær transthyretin amyloidose hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2 (hATTR-PN). Den indikation er ikke vurderet af Medicinrådet.

## 1.4 Nuværende behandling

Den nuværende behandling er daglig oral tafamidis eller acoramidis – begge anbefalet af Medicinrådet i henhold til opstarts- og seponeringskriterier publiceret på Medicinrådets hjemmeside [Kriterier for behandling med acoramidis og tafamidis](#). Medicinrådet har vurderet, at acoramidis og tafamidis kan anses som ligeværdige behandlingsalternativer. Begge lægemidler kan forlænge patienternes overlevelse og livskvalitet, og de er forbundet med få og milde bivirkninger. Medicinrådet opfordrer regionerne til at bruge det lægemiddel, der er billigst, samt at patienter skifter til det billigste behandlingsalternativ.

Derudover kan symptombehandling af de påvirkede organer være relevant (diuretika). Andre lægemidler, som normalt er tilgængelig for hjertesvigtpatienter, såsom ACE-hæmmere, kalciumantagonister, betablokkere og digoxin, er ikke rekommanderet til patienter med ATTR-CM og bør anvendes med forsigtighed, da disse generelt ikke er veltolererede pga. hypotension [3]. Pacemakerbehandling kan blive nødvendig.

# 2. Sundhedsøkonomisk model

## 2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse til at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med vutrisiran sammenlignet med tafamidis, da ansøger vurderer, at de to lægemidler er ligeværdige.

### **Medicinrådets vurdering og valg af analysetype**

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype, da Medicinrådet ligeledes vurderer at lægemidlerne er ligeværdige (se afsnit 3.3). Medicinrådet tilføjer en sammenligning med acoramidis, da den er billigste nuværende behandling og ligeledes er ligeværdig med tafamidis og vutrisiran.

## 2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I analysen inkluderes lægemiddel-, administrations- og patientomkostninger. Øvrige omkostninger forventes at være sammenlignelige i de to behandlingsarme.



Ansøger anvender en tidshorisont på 2 år med en diskonteringsrate på 3,5 % i år 2 jf. Medicinrådets metodevejledning.

#### **Medicinrådets vurdering af grundantagelser**

Behandlingsvarigheden forventes at være sammenlignelig for de to behandlinger. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser, men bemærker, at behandlingens længden forventes at være >5 år, og at den kan ændre sig hen over tid, hvis patientgruppen ændrer sig. Hvis sygdommen opdages tidligere pga. forbedret opsporing, vil den forventede behandlingens længde være endnu længere.

## 3. Effekt og sikkerhed

### 3.1 Litteratursøgning

Ansøger har baseret ansøgningen på resultater fra HELIOS-B studiet [4], som sammenligner vutrisiran (n=326) med placebo (n=328). Der var i HELIOS-B mulighed for at give tafamidis som baggrundsbehandling i begge arme, hvilket ca. 40 % af patienterne fik. Ansøger præsenterer resultater fra en within-trial monoterapi-sammenligning af vutrisiran og tafamidis. Ansøger har ikke foretaget en supplerende litteratursøgning.

#### **Medicinrådets vurdering af litteratursøgningen**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers post-hoc analyse ikke alene kan danne grundlag for vurderingen, da den udelukkende kan betragtes som eksplorativ og dermed er forbundet med usikkerheder.

Medicinrådet udfører derfor en litteratursøgning, som søger efter publicerede netværksmeta-analyser, der kan belyse sammenligning af vutrisiran og TTR-stabilizers tafamidis og acoramidis.

Søgning er foretaget i Embase og PubMed suppleret med en søgning i *Citation Chaser* efter publikationer, der har citeret vutrisiran-studiet (HELIOS-B). Søgningerne kan ses i Bilag B. Ved gennemgang af abstracts var der 8 artikler, som blev valgt til fuldttekstlæsning.

Kun 2 af disse artikler rapporterer egentlige data for sammenligning mellem lægemidlerne, mens andre pooler data på tværs af forskellige lægemidler. De to studier som rapporterer egentlige data for sammenligninger mellem lægemidlerne er: Aimo et al. 2025 [5] og Prata et al. 2025 [6].



### 3.1 Kliniske studier

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

**Tabel 1. Overblik over studier**

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Fontana M, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2409134. Epub 2024 Aug 30. (NCT04153149) [4]	Voksne patienter med wtATTR-CM eller hATTR-CM.	Vutrisiran	Placebo	Komposit af: Død uanset årsag op til 36 måneder og tilbagevendende kardiovaskulære hændelser- op til 36 måneder  Tilbagevendende kardiovaskulære hændelser- op til 36 måneder  Død uanset årsag frem til 42 måneder  Ændring fra baseline til 30 måneder i:  funktionel kapacitet, vurderet ved 6-minutters gangtest (6-MWT),  helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), vurderet ved KCCQ-OS-score,  sværhedsgraden af kliniske hjertesvigtssymptomer, fastlagt ud fra NYHA-klasse	-
Aimo et al. Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin	Meta-analyse  HELIOS-B			Komposit af død uanset årsag og kardiovaskulære indlæggelser	-



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
cardiac amyloidosis: a network meta -analysis. European Heart Journal Open (2025) 5(6), Nov 2025, oeaf147 [5]	ATTRIBUTE ATTR-ACT			6-MWT KCCQ-OS	
Prata et al. The efficacy and safety of specific therapies for cardiac Transthyretin-mediated amyloidosis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials BMC Cardiovascular Disorders (2025) 25:296 [6]	Meta-analyse HELIOS-B ATTRIBUTE ATTR-ACT			Død uanset årsag	-



### 3.1.1 HELIOS-B

HELIOS-B var et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, der evaluerede effekt og sikkerhed af vutrisiran hos patienter med ATTR-CM. HELIOS-B sammenlignede behandling med vutrisiran med behandling med placebo, med mulighed for baggrundsbehandling med tafamidis i begge arme. I HELIOS-B studie blev 655 patienter med ATTR-CM randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage vutrisiran (25 mg) eller placebo hver 12. uge i op til 36 måneder.

Det primære effektmål var et sammensat mål bestående af død uanset årsag og tilbagevendende kardiovaskulære hændelser. De sekundære effektmål omfattede død uanset årsag samt ændring fra baseline i gangdistance målt ved 6-minutters gangtest og ændring fra baseline i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS) -score. Effektmålene blev evalueret i både den samlede population og i vutrisiran monoterapi-populationen sammenlignet med placebo. Behandlingstildelingen var stratificeret efter brug af tafamidis ved baseline, ATTR-sygdomstype (wtATTR- eller hATTR-amyloidose) og efter sygdomssværhedsgrad ved baseline og alder NYHA-klasse I eller II og alder < 75 år versus alle andre.

### 3.1.2 ATTR-ACT

ATTR-ACT er et fase-3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. Patienter med ATTR-CM blev randomiseret til at modtage 80 mg tafamidis meglumin, 20 mg tafamidis meglumin eller matchende placebo peroralt dagligt i et forhold på 2:1:2 i 30 måneder[7].

Randomiseringen var stratificeret på type af ATTR-CM (arvelig vs. vildtype) og på NYHA-status ved baseline.

Effektmålene var død uanset årsag, kardiovaskulære indlæggelser, ændring fra baseline i gangdistance målt ved 6-minutters gangtest og ændring fra baseline i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS) -score. Effektmålene blev evalueret for pooled tafamidis (80 og 20 mg) vs. placebo.

### 3.1.3 ATTRibute-CM

ATTRibute-CM er et multicenter, internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. Patienter med ATTR-CM blev randomiseret til at modtage 800 mg acoramidis hydrochlorid to gange dagligt eller matchende placebo peroralt i 30 måneder (2:1). Randomiseringen var stratificeret på type af ATTR-CM (arvelig vs. vildtype), NT-proBNP ( $\leq 3000$  vs.  $> 3000$  pg per milliliter) og eGFR ( $< 45$  vs.  $\geq 45$  ml per minut per  $1.73 \text{ m}^2$  [8]).

Behandling med tafamidis var ikke tilladt i de første 12 måneder af forsøget, men blev tilladt derefter.

Effektmålene var død uanset årsag (defineret som død, hjertetransplantation eller modtagelse af implanted cardiac device), kardiovaskulære indlæggelser, ændring fra



baseline i gangdistance målt ved 6-minutters gangtest og ændring fra baseline i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS)-score

## 3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med ATTR-CM	Patienterne i HELIOS-B og ATTRIBUTE svarer overens med den danske population. Patienter i ATTR-ACT er mere syge end den danske population.	Indgår ikke i omkostningsminimeringsanalysen
Intervention	Vutrisiran 25 mg administreret via subkutan injektion en gang hver 3. måned	Interventionen svarer til forventet dansk praksis	Vutrisiran 25 mg administreret via subkutan injektion en gang hver 3. måned
Komparator	Tafamidis peroralt én gang dagligt eller acoramidis peroral to gange dagligt	Komparator svarer til dansk klinisk praksis, hvor det billigste lægemiddel af acoramidis og tafamidis bør anvendes	Tafamidis, peroralt en gang dagligt
Effektmål	Dødelighed, tilbagevendende kardiovaskulære hændelser, ændringer i 6-MWT samt KCCQ-OS-score og NYHA-klasse	Effektmålene er relevante. Der er forskel i definition og måletidspunkter mellem studierne af de 3 lægemidler	Indgår ikke i omkostningsminimeringsanalysen

### 3.2.1 Population

**HELIOS-B vutrisiran:** de centrale inklusionskriterier omfattede en alder på 18 til 85 år, en diagnose med ATTR-CM (enten variant eller vildtype ATTR-amyloidose), defineret ved påvisning af TTR-amyloidejringer i en vævsbiopsi eller opfyldelse af validerede, scintigrafibaserede diagnostiske kriterier for ATTR-CM i fravær af monoklonal gammopati, samt evidens for kardial involvering vurderet ved transthorakal ekkokardiografi med en end-diastolisk interventrikulær septumtykkelse på over 12 mm. Der blev desuden krævet en klinisk anamnese med hjertesvigt, herunder mindst én tidligere indlæggelse for hjertesvigt eller klinisk evidens for hjertesvigt med tegn og symptomer på væskeophobning eller hjertesvigt, der krævede behandling med diuretika.



Ved baseline modtog patienterne enten tafamidis for ATTR-CM i den dosis, der var godkendt i deres respektive land, eller også modtog de ikke tafamidis, uden aktiv plan om at påbegynde tafamidis i de første 12 måneder efter randomisering. Yderligere inklusionskriterier var et NT-proBNP-niveau på over 300 pg/ml og under 8.500 pg/ml (eller over 600 pg/ml og under 8.500 pg/ml hos patienter med atrieflimren) samt evnen til at tilbagelægge en distance på mindst 150 meter ved 6-minutters gangtest.

De centrale eksklusionskriterier omfattede New York Heart Association (NYHA) klasse IV eller NYHA klasse III i kombination med National Amyloidosis Centre ATTR-stadie 3, defineret som et NT-proBNP-niveau på over 3.000 pg/ml og en estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) på under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en polyneuropati-disability-score på IIIa, IIIb eller IV (hvilket indikerer behov for stok eller ganghjælpemiddel eller kørestolsafhængighed), kardiomyopati, der ikke var associeret med ATTR-amyloidose, samt en eGFR på under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**ATTRibute-CM acoramidis:** Patienterne i ATTRibute-CM var mellem 18 og 90 år diagnosticeret med ATTR-CM enten ved endomyokardiel biopsi eller ved technetium-99m skintigrafi og med klinisk hjertesvigt: Mindst én tidligere indlæggelse for hjertesvigt, tegn og symptomer på væskeophobning eller hjertesvigt, der krævede behandling med diuretika. Desuden krævedes en 6-minutters gangtest på mindst 150 m udført mindst to gange med mindst 24 timers mellemrum og maksimum 3 ugers mellemrum, NT-proBNP-niveau på  $\geq 300$  pg/ml og en venstre ventrikelvægtykkelse på 12 mm eller mere.

Eksklusionskriterier omfattede: akut koronarsyndrom, koronar revaskularisering, slagtilfælde eller forbigående iskæmisk anfald inden for 90 dage før screening; sandsynligt behov for hjertetransplantation inden for et år; NYHA-klasse IV; AL-amyloidose; leverenzymniveauer (ALAT/ASAT) mere end 2 gange over normalgrænsen, total bilirubin 3 gange over normalgrænsen; NT-proBNP-niveau på  $\geq 8500$  pg/ml; eller eGFR (estimeret glomerulær filtrationsrate)  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**ATTR-ACT tafamidis:** For at kunne deltage i ATTR-ACT krævedes en alder på 18-90 år, amyloid i biopsi-prøve fra hjertet eller andet væv, ventrikulær septumtykkelse på  $>12$  mm, anamnese med hjertesvigt, NT-proBNP  $600 \geq$  pg/mL og  $\geq 100$  meter tilbagelagt distance på en 6 minutters gangtest.

Derudover var der følgende eksklusionskriterier: hjertesvigt af andre grunde end transthyretin amyloid kardiomyopati; NYHA-klasse IV; let-kæde amyloidose; anamnese med lever eller hjertetransplantation; implanterbar hjertestarter; eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; lever transaminase to gange over den øverste grænse af referenceintervallet; mBMI  $\leq 600$ ; igangværende behandling med NSAID, tauroursodeoxycholsyre, doxycycline, calcium-kanal-blokkere eller digitalis.

Medicinrådet har i forbindelse med vurderingen af tafamidis og acoramidis udarbejdet opstartskriterier for behandlingen med tafamidis. Kriterierne inkluderer ventrikulær septumtykkelse  $\geq 12$  millimeter, eGFR på mindst 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, forventet restlevetid  $> 2,5$  år, NYHA-klasse I-III, NAC-stadie I eller II, NT-proBNP  $> 600$  ng/L,



symptomer på hjertesvigt, behov for diuretika og patienten skal kunne gå mindste 100 meter på 6 minutter.

**Tabel 3. Baseline karakteristik af de samlede populationer i studier af tafamidis, acoramidis og vutrisiran (repliceret fra Autherith et al. 2025) [9]**

Variable	ATTR-ACT	ATTRibute	HELIOS-B
Lægemiddel	Tafamidis	Acoramidis	Vutrisiran
Rekrutteringsperiode	Dec 2013–Aug 2015	Apr 2019–Oct 2020	Dec 2019–Aug 2021
Antal studiedeltagere	441	632	654
Opfølgningstid, år	2,5	2,5	3,0
Alder, gennemsnit, år	74,3 (7,0)	77,3 (6,6)	76,0 (10,0)
Køn, mænd, antal (%)	398 (90,2)	570 (90,2)	605 (92,5)
wtATTR, antal, (%)	335 (76,0)	571 (90,3)	578 (88,4)
hATTR, antal, (%)	106 (24,0)	61 (9,7)	76 (11,6)
NYHA-klasse I	37 (8,4)	68 (10,8)	84 (12,8)
NYHA-klasse II	263 (59,6)	455 (72,0)	508 (77,7)
NYHA- klasse III	141 (32,0)	109 (17,2)	62 (9,5)
NAC Stadié 1	146/350 (41,7)	361 (57,1)	437 (66,8)
NAC Stadié 2	134/350 (38,3)	203 (32,1)	187 (28,6)
NAC Stadié 3	70/350 (20,0)	68 (10,8)	30 (4,6)
6-MWD, meter	352 (123)	NR	375 (100)
KCCQ-OS	66,7 (21,5)	NR	72,7 (19,7)
NT-proBNP, pg/mL	3062 (2260)	2872 (2144)	1911 (1561)
eGFR, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	55,7 (15,9)	61,0 (18,3)	64,5 (21,9)

Kategoriske variable er angivet som antal og procentdele. Kontinuerlige variable er angivet som middelværdi ± standardafvigelse.

Forkortelser: 6-MWD: seksminutters gangdistance, ATTR: amyloid transthyretin, eGFR: estimeret glomerulær filtrationsrate, KCCQ-OS: Kansas City Cardiomyopathy, Questionnaire – Overall Score, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretisk peptid, NAC: National Amyloid Center, NR: ikke rapporteret, NYHA: New York Heart Association, wtATTR: wild-type ATTR, hATTR, arvelig ATTR.



Ansøger præsenterer en sammenligning af vutrisiran og tafamidis baseret på en post hoc-analyse af HELIOS-B-populationerne, der modtog monoterapi (vutrisiran i interventionsarmen vs. placebo + tafamidis i komparator armen. Populationerne vægtes på baggrund af de vigtigste prognostiske faktorer med *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) metoden for at gøre populationerne mest muligt sammenlignelige.

De vægtede baselinekarakteristika for de vigtigste prognostiske faktorer for post-hoc subgruppen, som er behandlet med monoterapi, dvs. patienter, der modtog vutrisiran som monoterapi (n=196) versus patienter, der modtog tafamidis som monoterapi (n=129) kan ses i Bilag C.

#### **Medicinerådets vurdering af population**

Der var forskelle i NYHA-klassificering og NAC-stadie mellem studierne. Andelen af patienter i NYHA klasse III var højest i ATTR-ACT (32%) og betydeligt lavere i ATTRIBUTE (17,2 %) og i HELIOS-B (9,5%). Dette afspejlede sig også i sygdomsgraden målt ved NAC-stadier, hvor ATTR-ACT havde den største andel af patienter i stadie 3 (20,0%), mens HELIOS-B havde den laveste (4,6 %).

Forskelle i patienternes sygdomstype var også tydelige, idet forekomsten af variant-ATTR-CM var størst i ATTR-ACT (24,0%), sammenlignet med HELIOS-B (11,6%) og ATTRIBUTE (9,7%).

De øvrige baselinekarakteristika varierede ligeledes betydeligt mellem studierne. Den gennemsnitlige gangdistance målt ved 6MWT og livskvalitet målt ved KCCQ-OS var lavest i ATTR-ACT og højest i HELIOS-B. De gennemsnitlige NT-proBNP-niveauer var ligeledes højest i ATTR-ACT ligesom eGRF var lavest.

I tråd med forskellene i baseline-risikoprofil var der også variationer i mortalitet og forekomsten af kardiovaskulære hændelser mellem studierne i placeboarmen. Efter 30 måneder var dødsraterne i placebo grupperne 42,4 % vs. 25,7 % vs. 17,4 %.

Medicinerådet har tidligere vurderet, at populationen i ATTRIBUTE vurderes at være mindre syge af ATTR-CM end populationen i ATTR-ACT. Flere af Medicinerådets opstartskriterier svarer til inklusionskriterierne i ATTR-ACT, men populationen i ATTRIBUTE-CM vurderes alligevel at stemme bedre overens med den nuværende danske patientpopulation som starter behandling, end populationen i ATTR-ACT gør.

Patientpopulationerne i ATTRIBUTE og HELIOS-B vurderes at være tilstrækkeligt sammenlignelige med hinanden.

Tafamidis var mulig baggrundsbehandling i HELIOS-B (ca. 40 % fik tafamidis), mens det var tilladt efter 12 mdr. i ATTRIBUTE (ca. 15-23 % fik efterfølgende tafamidis). Medicinerådet inkluderer både data for hele populationen fra HELIOS-B og patienter, som ikke fik tafamidis, for at undersøge eventuelle forskelle i resultaterne.



### 3.2.2 Intervention

Den anbefalede dosis er 25 mg administreret via subkutan injektion en gang hver 3. måned.

Et dagligt tilskud af vitamin A på cirka, men ikke overstigende, 2 500 IE til 3 000 IE vitamin A dagligt tilrådes. Der er ikke umiddelbart behov for dosisjustering eller pausering, og der beregnes med dosisintensitet på 100%.

#### Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

### 3.2.3 Komparator

Ansøger har valgt daglig oral tafamidis på 61 mg som komparator.

#### Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet har også anbefalet acoramidis til samme patientgruppe. Medicinerådet har vurderet, at acoramidis og tafamidis kan anses som ligeværdige behandlingsalternativer. Begge lægemidler kan forlænge patienternes overlevelse og livskvalitet, og de er forbundet med få og milde bivirkninger. Medicinerådet opfordrer regionerne til at bruge det lægemiddel, der er billigst, samt at patienter skifter til det billigste behandlingsalternativ.

Da de to lægemidler anses som ligeværdige, vil det som udgangspunkt være tilstrækkeligt at sammenligne med et af lægemidlerne. Medicinerådet inkluderer dog også acoramidis som komparator i vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed for vutrisiran. Det skyldes, at studierne, der undersøger acoramidis (ATTRIBUTE) og vutrisiran (HELIOS-B), vurderes at være mest sammenlignelige relativt til studiet, der undersøger tafamidis (ATTR-ACT), og de kan dermed give mere valide resultater i en indirekte sammenligning. En sammenligning med tafamidis tillader udover indirekte analyser også brug af post-hoc analyse fra HELIOS-B, og denne inkluderes også af Medicinerådet.

### 3.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for det primære effektmål i HELIOS-B (komposit og hver for sig):

- 1) Overlevelse: samlet dødelighed (ACM) op til 36 måneder
- 2) tilbagevendende kardiovaskulære hændelser op til 36 måneder (bestående af kardiovaskulære indlæggelser og akutte besøg på grund af hjertesvigt).

Sekundære effektmåler omfattede:

- 1) 6MWT: ændringer fra baseline i funktionel arbejdskapacitet målt ved 6-MWT-distancen over 30 måneder



- 2) KCCQ-OS: ændringer fra baseline i helbredsrelateret livskvalitet målt ved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary (KCCQ-OS) over 30 måneder. Scoren går fra 0 til 100, med højere scorer indikerer bedre livskvalitet
- 3) Overlevelse: samlet dødelighed (ACM) op til 42 måneder (inklusive op til de første 6 måneder af open-label-extensionsdata efter den dobbeltblindede periode)
- 4) NYHA-klasse: ændringer fra baseline i sværhedsgrad af hjertesvigt målt ved ændringer i NYHA-klasse efter 30 måneder.

#### **Medicinerådets vurdering af effektmål**

Ansøger har indsendt effektmål fra de mest relevante mål fra HELIOS-B. Effektmål varierer mellem studierne af de 3 lægemidler. Medicinerådet inddrager supplerende effektmål, der er opgjort i publicerede metaanalyser.

### **3.3 Sammenligning af effekt**

#### **3.3.1 Analysemetode**

##### **Ansøgers valg af analysemetode**

Sammenligning mellem vutrisiran og tafamidis har ansøger primært baseret på post hoc-analyse af HELIOS-B-populationerne, der modtog monoterapi (vutrisiran i interventionsarmen vs. placebo + tafamidis i komparator armen). Dette er muligt, fordi tafamidis gives som mulig baggrundsbehandling i begge arme (39% modtager tafamidis i median 9-11 måneder forinden start på HELIOS-B studiet). Analysen sammenlignede patienter, der var randomiseret til at modtage vutrisiran uden baggrundsbehandling med tafamidis (dvs. patienter, der modtog vutrisiran som monoterapi), med patienter, der var randomiseret til placebo, men som havde baggrundsbehandling med tafamidis ved baseline (dvs. patienter, der modtog tafamidis som monoterapi). Analysen var vægtet på baggrund af de vigtigste prognostiske faktorer med *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) metoden.

I analysen er der forskelle i tidspunkter for behandlingsstart mellem forsøgsarmene i HELIOS-B. Patienterne i vutrisiran-monoterapiarmen påbegyndte behandling ved baseline i HELIOS-B, mens patienterne i tafamidis-monoterapiarmen allerede havde modtaget tafamidis i en median varighed på 11,3 måneder (interval: 1,1–65,5) ved forsøgets baseline. Denne forskel indebærer, at nogle patienter i tafamidis-armen havde modtaget behandling i op til et år eller længere inden forsøgets start. Forskellen i behandlingstid før baseline betyder, at patienterne i tafamidis-armen havde en længere eksponeringstid end patienter i vutrisiran-armen på tidspunktet for inklusion, hvilket kan påvirke resultaterne.

Selvom den ikke var en præspecifikation i protokollen, bliver post hoc-analysen af ansøger betragtet som det bedst tilgængelige datagrundlag for at sammenligne vutrisiran-monoterapi med tafamidis-monoterapi i en moderne ATTR-CM-population.



Ansøger mener ikke, der er mulighed for at gennemføre en unbiased indirekte behandlingsammenligning (ITC) mellem vutrisiran-monoterapi fra HELIOS-B og tafamidis-monoterapi på grund af forskelle i effektmål, baseline-karakteristika og klinisk praksis (fx baggrundsbehandling for hjertesvigt) på de tidspunkter, hvor HELIOS-B og ATTR-ACT blev gennemført. Ansøger har ikke anvendt eller undersøgt muligheden for at bruge acoramidis som komparator eller at lave en indirekte analyse med acoramidis.

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer at post-hoc analysen fra HELIOS-B alene kan anses som eksplorativ og derfor ikke kan stå alene som grundlag for vurdering af kliniske effekt og sikkerhed af vutrisiran overfor de relevante komparatorer. Medicinrådet inddrager derfor publicerede netværksmeta-analyser, som indirekte sammenligner de tre lægemidler. Post-hoc analysen af HELIOS-B og de indirekte analyser understøtter alle den samme vurdering som ansøger har, hvilket er, at der ikke kan dokumenteres klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne.

Der er usikkerheder forbundet med de indirekte sammenligninger. I de indirekte analyserne justeres ikke for forskelle i populationer og studiedesigns, men ATTRIBUTE og HELIOS-B vurderes at være tilstrækkeligt sammenlignelige.

### 3.3.2 Oversigt over effektestimater

#### Resultater for HELIOS-B

Resultater fra HELIOS-B i tre populationer kan ses herunder i Tabel 4.

De tre populationer er: den fulde population, monoterapi population (defineret som patienter, der ikke fik tafamidis ved studiets baseline) og populationen som indgår i *within trial* post-hoc analysen, der sammenligner vutrisiran monoterapi med placebo + tafamidis.

**Tabel 4. Oversigt over effektestimater fra HELIOS-B i den fulde population, monoterapi population (uden tafamidis), og post-hoc within trial monoterapi population (vutrisiran vs tafamidis + placebo)**

Fuld population	Vutrisiran (n=326)	Placebo (n=328)	Resultat (95 % CI)
Komposit af død og tilbagevendende CV-hændelser over 36 måneder, $\geq 1$ hændelse, n (%)	125 (38,3)	159 (48,5)	HR: 0,72 (0,56-0,93)
Tilbagevendende CV-hændelser op til 36 måneder, $\geq 1$ hændelse, n (%)	112 (34)	133 (41)	Rate ratio: 0,73 (0,61-0,88)
Ændring i 6MWT over 30 måneder	-45,4 (-54,5 til -36,3)	-71,9 (-81,3 til -62,4)	LS-mean: 26,5 (13,4-39,6)



Fuld population	Vutrisiran (n=326)	Placebo (n=328)	Resultat (95 % CI)
Ændring i KCCQ-OS over 30 måneder	-9,7 (-12,0 til -7,4)	-15,5 (-18,0 til -13,0)	LS-mean: 5,8 (2,4-9,2)
ACM op til 42 måneder, ≥ 1 hændelse, n (%)	60 (18,4)	85 (25,9)	HR: 0,65 (0,46-0,90)
Stabil/forbedret NYHA-klasse over 30 måneder (justeret %)	67,8 %	60,5 %	Diff.: 8,7 (1,3-16,1)
Monoterapi population	Vutrisiran monoterapi (n=196)	Placebo – uden tafamidis (n=199)	Resultat (95 % CI)
Komposit af død og tilbagevendende CV-hændelser over 36 måneder, ≥ 1 hændelse, n (%)	76 (38,8)	105 (52,8)	HR: 0,67 (0,49-0,93)
Tilbagevendende CV-hændelser op til 36 måneder, ≥ 1 hændelse, n (%)	66 (34)	87 (44)	Rate ratio: 0,68 (0,53-0,86)
Ændring i 6MWT over 30 måneder	-59,7 (-72,7 til -46,7)	-91,8 (-104,4 til -79,2)	LS-mean: 32,1 (14,0-50,2)
Ændring i KCCQ-OS over 30 måneder	-10,8 (-14,1 til -7,5)	-19,5 (-22,9 til -16,1)	LS-mean: 8,7 (4,0-13,4)
ACM op til 42 måneder, ≥ 1 hændelse, n (%)	43 (21,9)	58 (29,1)	HR: 0,66 (0,44-0,97)
Stabil/forbedret NYHA-klasse over 30 måneder (justeret %)	66,3 %	56,4 %	Diff.: 12,5 %-point (2,7-22,2)
Post hoc analyse	Vutrisiran monoterapi (n=196)	Placebo - med tafamidis (n=129)	Resultat (95 % CI)
ACM op til 42 måneder, ≥ 1 hændelse, n (%)	43 (21,9)	■	HR: 0,81 (0,49-1,34)
Tilbagevendende CV-hændelser op til 36 måneder, ≥ 1 hændelse, n (%)	66 (33,7)	■	Rate ratio: 0,82 (0,62-1,08)
Stabil/forbedret NYHA-klasse over 30 måneder (justeret %)	■	■	■

Forkortelser: CV, cardiovascular; LS Mean, Least Squares Mean; SEM, Standard Error of the Mean; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; NYHA, New York Heart Association; CI, Confidence Interval; ACM, All-Cause Mortality; HR, Hazard Ratio; 6MWT, 6 minute walk test.



Behandling med vutrisiran medførte reduktion i dødelighed uanset årsag og kardiovaskulære hændelser både ved analyse af to komponenter i det kompositte effektmål, og når de to effektmål analyseres separat. Effekten var ensartet i den fulde population og i monoterapi populationen.

Der blev observeret en statistisk signifikant behandlingseffekt til vutrisirans fordel for 6-MWT, livskvalitet ved KCCQ-OS-scoren og stabil eller forbedret NYHA-klasse i både den samlede population og monoterapi-populationen. Behandlingseffekten på KCCQ-OS-score stemte overens på tværs af alle fire domænescorer.

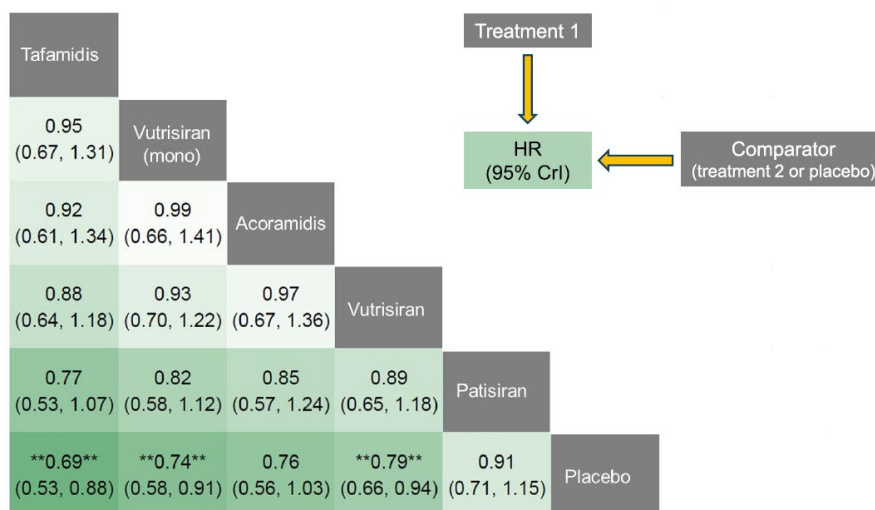
I en post hoc within-trial-analyse, der sammenligner vutrisiran-monoterapi med tafamidis-monoterapi, ses ingen statistisk signifikante forskelle på de rapporterede effektmål. Numerisk peger punkttestimaterne i vutrisirans favør.

### Resultater fra indirekte sammenligninger

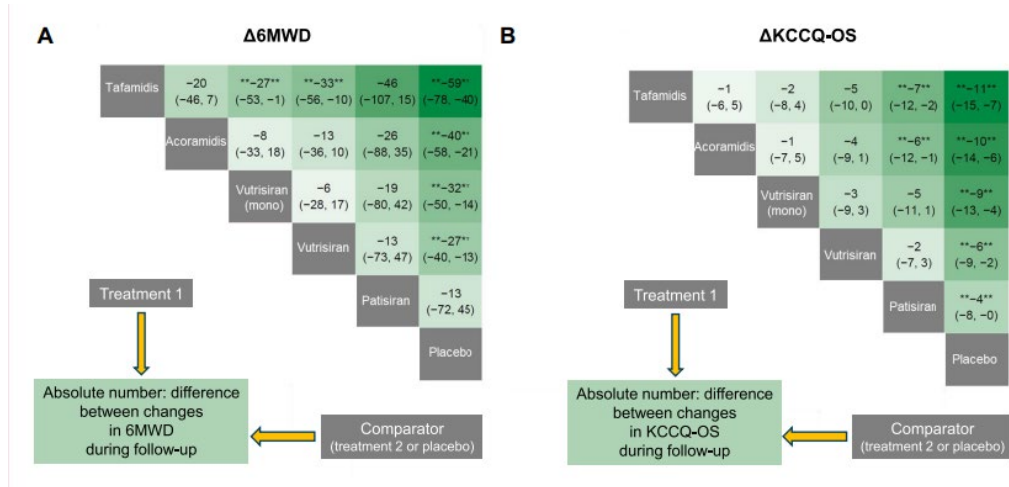
I en netværksmetaanalyse af Aimo et al. 2025 [5] blev vutrisiran og vutrisiran monoterapi sammenlignet med tafamidis og acoramidis indirekte for et komposit effektmål bestående af død uanset årsag eller kardiovaskulære indlæggelser, 6MWT og KCCQ-OS. Sammenligningen mellem lægemidlerne viste ingen forskel for det kompositte effektmål med relative effektforskelle tæt på 1 [5].

Patisiran indgik også i artiklen, men lægemidlet indgår ikke i denne vurdering (og har ikke indikation til ATTR-CM).

For effektmålene 6MWT var der ikke forskel mellem vutrisiran og acoramidis, mens der i den ujusterede analyse var en større effekt af tafamidis overfor vutrisiran (både fuld population og monoterapi). Der kunne ikke dokumenteres forskelle i KCCQ-OS.



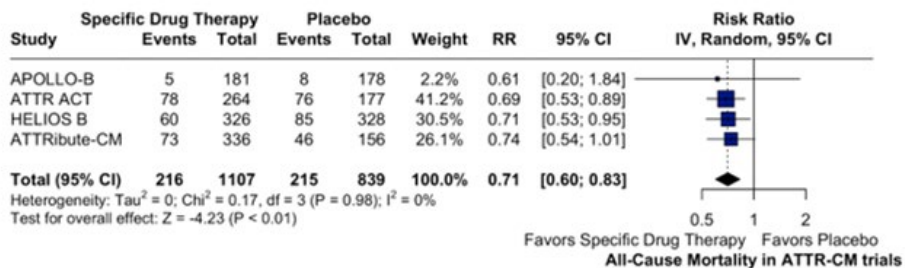
Figur 1. Komposit af død uanset årsag og kardiovaskulære indlæggelser – forskel mellem lægemidler repliceret fra [5]



Figur 2. 6 MWT og KCCQ-OS – forskel mellem lægemidler repliceret fra [5]

I en netværksmetaanalyse af Prata et al. 2025 blev død uanset årsag rapporteret separat. Sammenligningen viste ingen forskel mellem lægemidlerne med effektestimater tæt på 1 [6]

Patisiran indgik også i artiklen men lægemidlet indgår ikke i denne vurdering (og har ikke indikation til ATTR-CM).



<b>Acoramidis</b>				
1.31 (0.54 to 3.18)	<b>Patisiran</b>			
0.74 (0.54 to 1.01)	0.56 (0.25 to 1.29)	<b>Placebo</b>		
1.07 (0.71 to 1.60)	0.82 (0.34 to 1.94)	1.45 (1.13 to 1.87)	<b>Tafamidis</b>	
1.04 (0.67 to 1.60)	0.79 (0.33 to 1.90)	1.41 (1.05 to 1.89)	0.97 (0.66 to 1.43)	<b>Vutrisiran</b>

Figur 3. Død uanset årsag - forskel mellem lægemidlerne repliceret fra [6]



### Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer at vutrisiran sammenlignet med placebo giver en klinisk relevant effekt for patienter med ATTR-CM på tværs af kliniske relevante effektmål som både omfatter hårde kliniske endepunkter, funktionelle mål og livskvalitet. Effekten observeres både i den fulde population og i den prædefinerede monoterapi population.

Lignende effekter er observeret for tafamidis og acoramidis, som er vurderet at have ligeværdig effekt på baggrund af justerede indirekte sammenligninger (MAIC-analyse) i Medicinerådets vurdering af acoramidis.

Når effekten af vutrisiran sammenlignes med effekten af de eksisterende standardbehandlinger, tafamidis og acoramidis, vurderer Medicinerådet, at der ikke kan dokumenteres en forskel mellem lægemidternes effekt. Dette er både på baggrund af indirekte sammenligninger på tværs af studier og post-hoc within trial sammenligning med tafamidis. Behandlingerne vurderes derfor at have ligeværdig klinisk effekt. Der er metodemæssige udfordringer både ved indirekte sammenligninger og post-hoc analyser, som gør vurderingen usikker, men den overordnede vurdering påvirkes ikke af, hvilken analysetype man lægger mest vægt på.

Der er ikke dokumenteret en klinisk relevant effekt af kombinationsbehandling med vutrisiran og tafamidis, hvilket er i tråd med EMAs vurdering [10].

## 3.4 Sammenligning af sikkerhed

Resultaterne for uønskede hændelser er baseret på data fra HELIOS-B studiet. Sikkerhedsdata er opgjort for ITT-populationen og for monoterapi populationerne.

En oversigt over antallet af uønskede hændelser Tabel 5.

**Tabel 5. Oversigt over antallet af uønskede hændelser – primæranalysen for alle patienter med minimum 33 måneders opfølgning**

	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran monoterapi (N=196)	Tafamidis monoterapi (N=126)
Number of adverse events, n	████	████	████	████
Number and proportion of patients with ≥1 adverse events, n (%)	322 (99)	323 (98)	████	████
Number of serious adverse events*, n	████	████	████	████
Number and proportion of patients with ≥ 1	201 (62)	220 (67)	████	████



	Vutrisiran (N=326)	Placebo (N=328)	Vutrisiran monoterapi (N=196)	Tafamidis monoterapi (N=126)
serious adverse events*, n (%)				
Number of treatment- related adverse reactions, n	■	■	■	■
Number and proportion of patients with ≥ 1 treatment-related adverse reactions, n (%)	■	■	■	■
Number and proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events, n (%)	10 (3)	13 (4)	■	■

I Tabel 6 fremgår andelen med alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos 5 % eller flere af patienterne i den dobbeltblindede periode af HELIOS-B.

**Tabel 6. Alvorlige uønskede hændelser i den dobbeltblindede periode**

Adverse events	Vutrisiran (N=326)		Placebo (N=328)		Vutrisiran monoterapi–unweighted (n=196)		Tafamidis monoterapi–unweighted (n=126)	
	N (%)	Number of adverse events	N (%)	Number of adverse events	N (%)	Number of adverse events	N (%)	Number of adverse events
Adverse event, n (%)	201 (62)	■	220 (67)	■	■	■	■	■
Cardiac failure	38 (12)	■	57 (17)	■	■	■	■	■
Atrial fibrillation	26 (8)	■	20 (6)	■	■	■	■	■
Cardiac failure acute	13 (4)	■	18 (5)	■	■	■	■	■



Næsten alle patienter i både vutrisiran- og placebo-grupperne oplevede mindst én uønsket hændelse (AE). En større andel af patienterne i placebo-gruppen end i vutrisiran-gruppen havde alvorlige bivirkninger (SAE), svære bivirkninger, kardiologiske bivirkninger, kardiologiske SAE'er samt bivirkninger, der førte til seponering af behandling eller dødsfald.

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Hjterelaterede uønskede hændelser optræder oftere ved placebo end for vutrisiran, hvilket vurderes at skyldes sygdomsudvikling og ikke bivirkninger til lægemidlet. Den numeriske forskel der ses i post-hoc within trial analysen mellem vutrisiran og tafamidis monoterapi antages ligeledes at kunne være relateret til mindre udsving i sygdomsudvikling og antages derfor ikke at være en bivirkning til behandlingerne. Post-hoc analysen er herudover ikke justeret i analyserne af sikkerhed, og der er betydelig usikkerhed om resultaterne.

Almindelige bivirkninger ved vutrisiran er jf. EMAs produktresumé reaktion på injektionsstedet, forhøjet alanintransaminase, og forhøjet alkalisk phosphatase i blodet. Herudover er der risiko for Vitamin A mangel, og der anbefales derfor dagligt vitamin A tilskud.

Produktresuméet for acoramidis nævner diarré og urinsyreigt som meget almindelige bivirkninger, mens produktresuméet for tafamidis nævner diarré, udslæt og pruritus som meget almindelige.

Medicinrådet vurderer, at sikkerheden ved de tre lægemidler er sammenlignelig i sværhedsgrad, og at alle lægemidlerne har få bivirkninger.

Da Medicinrådet vurderer, at lægemidlerne er ligeværdige ift. bivirkninger ekskluderes omkostninger til uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske analyse.

### **3.5 Andre overvejelser**

Der er forskel på administrationsformen mellem de orale TTR stabiliserende behandlinger tafamidis og acoramidis og RNA silencers vutrisiran. Hvor TRR-stabilizers tages oralt én gang dagligt for tafamidis og to gange dagligt for acoramidis, skal vutrisiran injiceres subkutant én gang hver 3. måned.

Der kan være forskellige præferencer ift. om patienter foretrækker sjældnere subkutan administration med længere intervaller relativt til daglig tablet behandling, hvilket også afhænger af oplevede bivirkninger. Medicinrådet anser det ikke som en ulempe, at vutrisiran administreres subkutant, og det er også muligt med hjemmeadministration. Det kan opleves som en fordel for nogle patienter med længere intervaller mellem behandling, og det kan også påvirke compliance hos nogle patienter



### 3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set er det usikkert, om vutrisiran er mere eller mindre effektfuldt end tafamidis, eller om der er en sammenlignelig effekt af lægemidlerne. Det skyldes, at sammenligningen er baseret på indirekte sammenligninger og en post-hoc in-trial sammenligning.

De indirekte sammenligninger er usikre, da er forskelle mellem populationer, effektmål og opfølgningstid, hvor især det originale ATTR-ACT studie af tafamidis undersøger en population med mere fremskreden sygdom end ATTRIBUTE og HELIOS-B, hvor de to sidstnævnte studier vurderes tilstrækkeligt sammenlignelige.

Post-hoc within-trial sammenligningen anses udelukkende for at være eksplorativ, men resultatet understøtter vurderingen af, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem tafamidis og vutrisiran.

Samlet set peger alle analyser på at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem lægemidler for alle de undersøgte effektmål der omfatter hårde kliniske endepunkter, livskvalitet og funktionelle målinger såsom NYHA-klasse og gangfunktion. Samlet set vurderer Medicinrådet på baggrund af ovenstående gennemgang af klinisk effekt, sikkerhed og usikkerheder i en samlet faglig vurdering, at vutrisiran kan betragtes som ligeværdigt behandlingsalternativ til tafamidis og acoramidis.

## 4. Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt HRQoL for et sygdomsspecifikt instrument KCCQ-OS fra HELIOS-B-studiet, som er beskrevet i afsnit 3.2.4 og afsnit 3.3.

Ansøger har ikke indsendt data for nytteværdier, da det er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor lægemidlerne vurderes ligeværdige på klinisk effekt, inkl. livskvalitet og sikkerhed.

#### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

KCCQ-OS er et sygdomsspecifikt instrument til vurdering af livskvalitet hos patienter med ATTR CM, men er ikke Medicinrådets foretrukne instrument for måling af livskvalitet.

Medicinrådet vurderer, at der ikke kan dokumenteres en forskel mellem lægemidlernes effekt inkl. effekt på livskvalitet jf. afsnit 3.3 og på sikkerhed jf. afsnit 3.4. Vurderingen er usikker som beskrevet i afsnit 3.6.

På den baggrund finder Medicinrådet det acceptabelt, at nytteværdier ikke er estimeret.



## 5. Omkostninger

I analysen inkluderes lægemiddel-, administrations- og patientomkostninger. Øvrige omkostninger forventes at være sammenlignelige mellem lægemidlerne.

### 5.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt dosis for vutrisiran og tafamidis fra HELIOS-B studiet som beskrevet i hhv. afsnit 0 og 3.2.3. Ansøger estimerer lægemiddelomkostningerne med udgangspunkt i, at der ikke er behandlingsophør under analysens tidshorisont på 2 år. For både vutrisiran og tafamidis antager ansøger en relativ dosisintensitet på 100 %, og at der ikke er noget spild forbundet med nogle af lægemidlerne.

Ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger fremgår af Tabel 7.

**Tabel 7. Ansøgers antagelser om dosering anvendt i ansøgers analyse**

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Hætteglas deling
Vutrisiran	25 mg subkutan	Hver 3 måneder	100 %	Nej
Tafamidis	61 mg tablet	Hver dag	100 %	-

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne, men anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP

Medicinrådet tilføjer acoramidis til sammenligningen med nedenstående antagelser om dosering.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med antagelser om behandlingsophør, relativ dosisintensitet og spild, men at de usikkerheder samlet set ikke vurderes at have væsentlig betydning for de overordnede resultater. Medicinrådet vurderer derfor, at der ikke er grundlag for at gennemføre følsomhedsanalyser.

**Tabel 8. Medicinrådets antagelser om dosering anvendt i sammenligning med acoramidis**

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Hætteglas deling
Acoramidis	356 mg tablet	To tabletter to gange dagligt	100 %	-



## 5.2 Hospitalsomkostninger

### 5.2.1 Administrationsomkostninger

Vutrisiran administreres som en subkutan injektion hver tredje måned. Ansøger antager, at den første administration foregår på hospitalet, hvorefter 90 % af administrationerne administreres af patienterne i eget hjem, og 10 % administreres i primærsektoren. Tafamidis gives oralt, og er således ikke forbundet med administrationsomkostninger.

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 9.

**Tabel 9. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger**

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
Subkutan administration af vutrisiran- hospital	05MA98	MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.268
Subkutan administration af vutrisiran- primærsektoren	-	Konsultation - Almen praksis. Takstkort april 2025.	168

### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger ifm. første administration på hospitalet. Medicinrådet vurderer dog, at administration i primærsektoren gennemføres af hjemmesygeplejersker. Omkostninger relateret til subkutan administration af hjemmesygeplejerske medtages ikke, fordi det vurderes at have mindre betydning for de samlede inkrementelle omkostninger, da der er tale om lange intervaller ml. administrationerne.

### 5.2.2 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 30 i ansøgningen.

### Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet ekskluderer omkostningen til håndtering af uønskede hændelser. Det skyldes, at de rapporterede bivirkninger vurderes at være relateret til den underliggende sygdomsprogression og dermed forventes at forekomme uafhængigt af den vurderede behandling og ikke udgør en del af bivirkningsprofilerne. Medicinrådet vurderer samtidig, at sikkerheden ved de tre lægemidler er sammenlignelig i sværhedsgrad, og at alle lægemidlerne har få bivirkninger.



### 5.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger vedr. administrering af vutrisiran fremgår af Tabel 32 i ansøgningen. Patientomkostninger relateret til håndtering af bivirkninger er inkluderet for både vutrisiran og tafamidis.

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ekskluderer patient- og transportomkostningen relateret til bivirkninger (se afsnit 5.2.2). Medicinrådet anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK og anvender ansøgers antagelser ved patientomkostninger vedr. administration af vutrisiran.

## 6. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 10.

**Tabel 10. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Omkostninger vedr. uønskede hændelser	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 5.2.2
Omkostninger til administration i primærsektoren	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 5.2.1
Patient- og transport omkostninger til administration af vutrisiran	188/152 DKK	200/150 DKK	Afsnit 5.3
Acoramidis	Ikke inkluderet	Inkluderet	2.1



## 7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

### 7.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet estimerer at de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger mellem vutrisiran og tafamidis eller acoramidis er ca. [redacted] for to års behandling. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 4,9 - 5 mio. DKK for to års behandling. De inkrementelle omkostninger drives af forskelle i lægemiddelomkostninger, mens administrations- og patientomkostninger har marginal betydning, da lægemiddeladministrationen forventes foretaget i eget hjem efter første administration.

Resultaterne er præsenteret i Tabel 11 og Tabel 12.

**Tabel 11. Resultatet af Medicinrådets analyse for sammenligning med tafamidis, diskonterede estimater, DKK**

	Vutrisiran	Tafamidis	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	1.268	0	1.268
Patientomkostninger	550	0	550
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets analyse for sammenligning med acoramidis, diskonterede estimater, DKK**

	Vutrisiran	Acoramidis	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	1.268	0	1.268
Patientomkostninger	550	0	550
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]



## 7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Samlet set vurderes usikkerhederne vedrørende omkostninger ikke at have væsentlig betydning for de overordnede resultater, hvorfor der ikke gennemføres yderligere følsomhedsanalyser.

# 8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 13 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de inkrementelle omkostninger. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen.

**Tabel 13. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede inkrementelle omkostninger**

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
<b>Strukturelt</b>		
Antagelsen om, at vutrisiran og tafamidis og acoramidis kan betragtes som ligeværdige behandlinger. Afsnit 3	Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet ud fra en antagelse om, at vutrisiran og tafamidis og acoramidis er ligeværdige lægemidler. Medicinrådet bemærker, at der er usikkerheder forbundet med sammenligningsmetoderne. I de indirekte analyserne justeres ikke for forskelle i populationer og studiedesigns, men ATTRIBUTE og HELIOS-B vurderes at være tilstrækkeligt sammenlignelige	Kan ikke belyses med følsomhedsanalyser.



## 9. Referencer

1. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16–26.
2. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*. 2018;39(30):2799–806.
3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2872–91.
4. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025;392(1):33–44.
5. Aimo A, Castiglione V, Emdin M, Lorenzoni V, Vergaro G. Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: a network meta-analysis. Bäck M, red. *European Heart Journal Open*. 2025;5(6):oeaf147.
6. Prata AA, Katsuyama ES, Scardini PG, Covre AC, Neto WF, Fernandes JM, et al. The efficacy and safety of specific therapies for cardiac Transthyretin-mediated amyloidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025;25(1):296.
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–16.
8. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;390(2):132–42.
9. Autherith M, Hauptmann L, Koschatko S, Jantsch C, Kronberger C, Poledniczek M, et al. Amyloid-Specific Medication in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2025;S107191642500346X.
10. European Medicines Agency. Amvuttra (vutrisiran): Orphan Maintenance Assessment Report. Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis [internet]. 2025 maj. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/amvuttra-orphan-maintenance-assessment-report-ii-15-post-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/amvuttra-orphan-maintenance-assessment-report-ii-15-post-authorisation_en.pdf)



## 10. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

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



# 11. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. april 2026	Godkendt af Medicinrådet.



# 12. Bilag

## 12.1 Bilag A

### Baseline characteristics of patients in HELIOS-B in the overall population

	HELIOS-B	
	Vutrisiran (n=326)	Placebo (n=328)
Age at randomisation, median, years (range)	77.0 (45.0–85.0)	76.0 (46.0–85.0)
Male, n (%)	299 (91.7)	306 (93.3)
Race		
White	277 (85.0)	275 (83.8)
Asian	18 (5.5)	19 (5.8)
Black/African American	23 (7.1)	24 (7.3)
Other/not reported	8 (2.5)	10 (3.0)
Disease type		
hATTR, n (%)	37 (11.3)	39 (11.9)
V122I, n (%)	24 (7.4)	25 (7.6)
wtATTR, n (%)	289 (88.7)	289 (88.1)
Time since diagnosis, median, years (range)	0.9 (0–11.1)	1.0 (0–10.8)
Tafamidis baseline use, n (%)	130 (39.9)	129 (39.3)
Time on tafamidis prior to start of study, median, months (range)	9.2 (1.1–65.3)	11.3 (1.1–65.5)
NYHA class, n (%)		
I	49 (15.0)	35 (10.7)
II	250 (76.7)	258 (78.7)
III	27 (8.3)	35 (10.7)
NAC stage, n (%)		
1	208 (63.8)	229 (69.8)
2	100 (30.7)	87 (26.5)
3	18 (5.5)	12 (3.7)
6MWT, mean, meters (SD)*	372.0 (103.7)	377.1 (96.3)
KCCQ-OS score, mean, points (SD)*	73.0 (19.4)	72.3 (19.9)



HELIOS-B		
	Vutrisiran (n=326)	Placebo (n=328)
NT-proBNP, median, ng/L (IQR)	2,021 (1,138, 3,312)	1,801 (1,042, 3,082)
Troponin I, median, ng/L (IQR)	71.9 (44.9, 115.9)	65.2 (41.0, 105.5)
eGFR, median, mL/min/1.73m <sup>2</sup> (IQR)	64 (50, 81)	65 (53, 81)
Coexisting conditions, n (%)		
Hypertension	185 (57)	187 (57)
Diabetes mellitus**	56 (17)	55 (17)
Atrial fibrillation	197 (60)	196 (60)

Abbreviations: 6MWT, 6-minute walk test; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hATTR, hereditary transthyretin amyloidosis; IQR, interquartile range; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; NAC, National Amyloidosis Centre; NT-proBNP; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation; V122I, valine to isoleucine substitution at amino acid position 122. \*Baseline 6MWT and KCCQ-OS values were assigned in 325 patients in the vutrisiran arm of the overall population, and baseline KCCQ-OS values were assigned in 327 patients in the placebo arm of the overall population (5) \*\*Includes categories diabetes mellitus, steroid diabetes and type 2 diabetes mellitus. Source: Fontana 2024, article and supplementary materials (5).



## 12.2 Bilag B

### Embase søgning, 9. februar, 2026

No.	Query	Results
1	(amyloidosis:ti OR amyloid:ti) AND (attr:ti OR transthyretin:ti OR cardiac:ti) OR 'attr cm':ti OR 'attr amyloidosis'/mj	11524
2	'meta analysis'/de OR 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'network meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis':ti,ab,kw OR nma:ti,ab,kw	505628
3	nutrisiran OR 'small interfering rna' OR sirna OR 'rna interference' OR rnai OR 'ttr-mrna inhibitor' OR oligonucleotide* OR 'nucleic acid therapeutic*'	393465
4	tafamidis OR acoramidis OR ((ttr OR transthyretin) NEAR/2 (stabil* OR target*))	3228
5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	47
6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4) AND 'conference abstract'/it	20
7	#5 NOT #6	27

### PubMed søgning, 9. februar, 2026

No.	Query	Results
1	(amyloidosis[TI] OR amyloid[ti] OR cardiomyopathy[ti]) AND (attr[ti] OR transthyretin[ti] OR cardiac[ti]) OR 'attr cm'[ti] OR cardiomyopathy[ti]	55608
2	meta-analysis[ti]	247899
3	#1 AND #2	498
4	nutrisiran OR "small interfering rna" OR sirna OR "rna interference" OR rnai OR "ttr-mrna inhibitor" OR oligonucleotide* OR "nucleic acid therapeutic"	366009
5	tafamidis OR acoramidis OR ((ttr OR transthyretin) AND (stabil* OR target*))	2959
6	#3 AND (#4 OR #5)	23

### Artikler gennemgået i fuldtekst

Forfatter (årstal)	Titel	Tidsskrift
Piragine et al. (2025)	Drugs for Transthyretin Amyloidosis under the microscope: Survival, Safety, and a Meta-Analysis with Certainty of Evidence Assessment	Pharmacological Research
Autherith et al. (2025)	Amyloid-Specific Medication in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome trials	Journal of Cardiac Failure
Briasoulis et al. (2026)	Impact of Disease-Modifying Therapies on Imaging Parameters in Cardiac	Current Problems in Cardiology



Forfatter (årstal)	Titel	Tidsskrift
	Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis	
Aguilar et al. (2025)	Novel Therapeutic Mechanisms for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Cardiology in Review
Antonopoulos et al. (2025)	Real-world effectiveness of targeted therapies in ATTR cardiomyopathy: A meta-analysis integrating population-based data	ESC Heart Failure
Facin et al. (2025)	Disease-Modifying Therapies for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Aimo et al. (2025)	Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: a network meta-analysis	European Heart Journal Open
Prata et al. (2025)	The efficacy and safety of specific therapies for cardiac transthyretin-mediated amyloidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials	BMC Cardiovascular Disorders

**Referencer:**

Piragine et al. 2025 <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107985>

Autherith et al. 2025 <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2025.08.002>

Briasoulis et al. (2026) <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2026.103265>

Aguilar et al. (2025) <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000001012>

Antonopoulos et al. 2025. DOI: 10.1002/ehf2.70011

Facin et al. 2025 DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240830i>

Aimo et al. 2025. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeaf147>

Prata et al. (2025) <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04653-4>



## 12.3 Bilag C

### Baselinekarakteristika for de vægtede monoterapi-populationer i HELIOS-B

	Vægtet baselinekarakteristik	
	Vutrisiran – uden tafamidis (n=196)	Placebo – med tafamidis (n=129)
Alder *, n (%)		
<75	■	■
>=75	■	■
Mænd, n (%)	■	■
Disease type		
hATTR, n (%)	■	■
wtATTR, n (%)	■	■
Tid siden diagnose, median, år	■	■
NYHA klasse, n (%)		
I	■	■
II	■	■
III	■	■
6MWT, gennemsnit, meter (SD)*	■	■
KCCQ-OS score, gennemsnit, points (SD)*	■	■
eGFR, median, mL/min/1.73m <sup>2</sup> (IQR)	■	■

Abbreviations: 6MWT, 6-minute walk test; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hATTR, hereditary transthyretin amyloidosis; IQR, interquartile range; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary; NAC, National Amyloidosis Centre; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation; . \*Baseline 6MWT and KCCQ-OS values were assigned in 325 patients in the vutrisiran arm of the overall population, and baseline KCCQ-OS values were assigned in 327 patients in the placebo arm of the overall population (5).

Source: Within-trial comparison (5).

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)