

Medicinrådets anbefaling
vedr. acoramidis til
behandling af
transthyretin amyloidose
med kardiomyopati

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 208990

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Acoramidis (Beyontra)

Indikation Behandling af vildtype eller arvelig transthyretin amyloidose i voksne patienter med kardiomyopati (ATTR-CM)

Lægemiddelfirma Bayer A/S

ATC-kode C01EB25

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 25. oktober 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. januar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 7. april 2025

Rådets anbefaling 21. maj 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende transthyretin amyloidose



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** acoramidis til behandling af patienter med vildtype og arvelig transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati. Anbefalingen gælder kun patienter, der er i NYHA-klasse I-III og NAC-stadie I eller II, og som opfylder Medicinrådets opstartskriterier.

Medicinrådet vurderer, 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.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet acoramidis til behandling af patienter med transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati i NYHA-klasse I-III med symptomer eller med sygdomshistorik med symptomer.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bayer A/S.

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. ATTRwt-CM er karakteriseret ved en symptomdebut ved 75-80-årsalderen, mens symptomdebut for hATTR, 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 forventes det, at 60-80 % af patienter med ATTR-CM er kandidater til acoramidis.

Acoramidis

Acoramidis er TTR-stabilisator, som mindsker amyloidaflejring. Den anbefalede dosis af acoramidis er 712 mg (to tabletter, 356 mg) oralt to gange dagligt, svarende til en total daglig dosis på 1.424 mg. Acoramidis har ingen andre indikationer.

Nuværende behandling i Danmark

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

Effekt og sikkerhed

Acoramidis er undersøgt i et fase-3-RCT kaldet ATTRibute-CM, og tafamidis er undersøgt i et fase-3-RCT kaldet ATTR-ACT. Både ATTRibute-CM og ATTR-ACT er dobbelt-blindede og med en placebo-kontrolleret periode på 30 måneder. Sammenligningen mellem acoramidis og tafamidis er baseret på en forankret *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), hvor data fra ATTRibute-CM vægtes sådan, at baselinekarakteristika i ATTRibute-CM forsøges matchet med baselinekarakteristika i ATTR-ACT. Populationen, der matches til i MAIC'en, svarer ikke helt til den danske patientpopulation af vildtype og arvelig ATTR-CM, da patienterne i ATTR-ACT vurderes at have mere alvorlig ATTR-CM end den danske patientpopulation.

Ansøger har præsenteret resultater for otte analyser for hvert effektmål (undtagen sikkerhedseffektmål). Medicinrådet vælger at afrapportere resultater for de analyser, der er baseret på mest mulig matching og uden censurering ved initiering af tafamidis-behandling i ATTRibute-CM (tidligst ved måned 12), da tafamidis-behandlingen ikke forventes at påvirke risikoen for død i de første 30 måneder af ATTRibute-CM (risikoen for død for tafamidis-armen og placebo-armen separerer ved måned 18 i ATTR-ACT).



Resultaterne nedenfor er for acoramidis sammenlignet med tafamidis (tafamidis er nævneren i ratioer og subtrahenden i differencer) med 30 måneders opfølgning.

Hazardratioen for dødelighed (eller hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe) var på 0,68 (95 % CI: 0,40; 1,17). Risikoratioen for kardiovaskulære hospitalsindlæggelser var på 0,70 (95 % CI: 0,49; 0,98). Differencen for ændring i NT-proBNP var 274,4 (95 % CI: -1209,2; 1758,1). Differencen for ændring i 6-minutters gangdistance var på -37,28 (95 % CI: -67,8; -6,8). Differencen for ændring i den helbredsrelaterede livskvalitetsscore (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary score) var på -5,0 (95 % CI: -11,7; 1,7). Der er således ikke en entydighed vedr. en eventuel bedre effekt af det ene lægemiddel end det andet, idet acoramidis synes mere effektivt end tafamidis til at forebygge kardiovaskulære hospitalsindlæggelser, men mindre effektivt til at forbedre 6-minutters gangdistance. Pga. COVID-19-pandemien under ATTRibute-CM er der risiko for, at analyserne af kardiovaskulære indlæggelser er usammenlignelige mellem ATTRibute-CM og ATTR-ACT.

Overordnet synes sikkerhedsprofilen sammenlignelig for de to lægemidler. Produktresuméet for acoramidis nævner diarré og urinsyreigt som meget almindelige bivirkninger, mens produktresuméet for tafamidis nævner diarré, udslæt og pruritus som meget almindelige. I ingen af produktresuméerne er der angivet nogen bivirkninger i kategorierne 'almindelige' eller 'ikke-almindelige' bivirkninger. Der er præsenteret resultater for syv sikkerhedseffektmål. Der blev ikke fundet en signifikant forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem acoramidis og tafamidis. Der blev fundet en enkelt statistisk signifikant forskel for '*treatment emergent adverse events* relateret til behandlingen', hvor der blev estimeret en odds-ratio på 2,97 (95 % CI: 1,34, 6,59) for acoramidis sammenlignet med tafamidis (estimat i tafamidis' favør). Det er usikkert, om dette effekttestimat reelt afspejler en forskel i sikkerhedsprofilen for de to lægemidler, da der var store forskelle i forekomsten af denne hændelse i placebo-armene (> 20 %).

Samlet set vurderer Medicinrådet, at acoramidis og tafamidis kan betragtes som ligeværdige.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der udelukkende inkluderer omkostninger til lægemidler for at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af acoramidis til behandling af transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati i NYHA-klasse I-III.

I analysen antages alle effekter og omkostninger udover lægemiddelpriiserne at være ens for de to lægemidler, og der er sammenlignet lægemiddelomkostninger for 1-års behandling.

Da der for tafamidis er indgået en volumenbaseret aftale





[REDACTED]
[REDACTED] i denne vurdering.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem acoramidis og tafamidis er ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse

	Acoramidis	Tafamidis	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af acoramidis vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Transthyretin amyloidose	10
1.1.1	Symptomer	11
1.3	Acoramidis	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning	12
2.2	Kliniske studier	13
2.2.1	ATTRibute-CM [3]	14
2.2.2	OLE [4].....	14
2.2.3	ATTR-ACT [5]	14
2.2.4	LTE [6]	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	23
2.3.4	Effektmål.....	23
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater	25
2.4.3	Dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe)	25
2.4.4	Kardiovaskulære indlæggelser	29
2.4.5	NT-proBNP	30
2.4.6	6-minutters gangdistance	31
2.4.7	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary	33
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	37
3.1	Analyseperspektiv.....	37
3.2	Omkostninger	37
3.2.1	Lægemiddelomkostninger	37
3.3	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	38
3.4	Resultater.....	38
3.4.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	38
1.1.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	38
4.	Budgetkonsekvenser.....	39



4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	39
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	39
5.	Referencer	41
6.	Sammensætning af fagudvalg	42
7.	Versionslog	43



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. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. 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. Se fagudvalgets sammensætning på side 42.



Begreber og forkortelser

ATTR-CM	Transthyretin amyloidose med kardiomyopati
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet acoramidis til behandling af patienter med transthyretinmedieret amyloidose med kardiomyopati i NYHA-klasse I-III.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bayer A/S.

Bayer A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 10. februar 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 amyloidaflejring 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 amyloidaflejring 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 [6]. Med introduktion af en ny behandlingsmulighed og lettere initial non-invasiv screening i form af 3,3- diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) skintigrafi forventes en stigning i incidens og prævalens for sygdommen. Dette skyldes øget diagnostisk fokus, som forventes at føre til en øget opsporing af patienter 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.

1.1.1 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* [9]. 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 Acoramidis

Acoramidis (handelsnavn: Beyonttra) er en TTR-stabilisator, som mindsker dissociation af transthyretin-tetramer til monomer, og dermed mindsker amyloidaflejring. Den anbefalede dosis af acoramidis er 712 mg (to tabletter, 356 mg) oralt to gange dagligt, svarende til en total daglig dosis på 1.424 mg. Acoramidis har ingen andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Den nuværende behandling er daglig oral tafamidis (én daglig tablet af 61 mg) – anbefalet af Medicinrådet i henhold til opstartskriterier publiceret på Medicinrådets hjemmeside. 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 [2]. Pacemakerbehandling kan blive nødvendig.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og inkluderet de relevante studier fra denne.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 2-1. Studier inkluderet i vurderingen af acoramidis

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ATTRibute-CM	Patienter med ATTR-CM	Daglig oral acoramidis	Placebo	Dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe), frekvens af kardiovaskulær hospitalisering, 6-minutters gangdistance, N-terminal-pro hormon B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP), helbredsrelateret livskvalitet ved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Overall Summary (KCCQ-OS) score	Ingen
OLE	Patienter, der har gennemført ATTRibute-CM	Acoramidis i både ATTRibute-CM og OLE	Placebo i ATTRibute-CM og acoramidis i OLE	Som ovenfor	Ingen
ATTR-ACT	Patienter med ATTR-CM	Daglig oral tafamidis	Placebo	Som ovenfor	Ingen
LTE	Patienter, der har gennemført ATTR- ACT	Tafamidis i både ATTR-ACT og LTE	Placebo i ATTR- ACT og tafamidis i LTE	Som ovenfor	Ingen



2.2.1 ATTRibute-CM [3]

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. Studiet inkluderede 632 patienter, hvoraf 421 blev randomiseret til acoramidis og 211 til placebo. Randomiseringen var stratificeret på type af ATTR-CM (arvelig vs. vildtype), NT-proBNP (≤ 3000 vs. > 3000 pg per milliliter) og eGFR (< 45 vs. ≥ 45 ml per minut per 1.73 m^2). De, der gennemførte ATTRibute-CM, blev inviteret til at deltage i OLE. Behandling med tafamidis var ikke tilladt i de første 12 måneder af forsøget, men blev tilladt derefter.

2.2.2 OLE [4]

Deltagerne, der tidligere havde modtaget acoramidis i 30 måneder i ATTRibute-CM, fortsatte med at modtage det ("continuous acoramidis"), mens de, der havde modtaget placebo, blev skiftet til acoramidis ("placebo to acoramidis"). Deltagere, der modtog tafamidis i ATTRibute-CM, skulle stoppe med det for at kunne deltage i OLE. Ud af de 438 deltagere, der afsluttede behandlingen i ATTRibute-CM, valgte 49 deltagere ikke at deltage i OLE (open-label extension). Af disse 49 deltagere var 34 fra acoramidis-gruppen og 15 fra placebogruppen. Den mest almindelige årsag til frafald var relateret til tafamidis-behandling, dvs. deltagere, der valgte at fortsætte med tafamidis, hvis de havde modtaget det i ATTRibute-CM, eller valgte at starte tafamidis-behandling efter afslutningen af ATTRibute-CM.

2.2.3 ATTR-ACT [5]

ATTR-ACT er et multicenter, internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. 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.

Studiet inkluderede 441 patienter, som havde hATTR-CM (24%) eller ATTRwt-CM (76%). 264 patienter blev randomiseret til behandling med tafamidis meglumin (176 til 80 mg og 88 til 20 mg) og 177 til behandling med placebo. Randomiseringen var stratificeret på type af ATTR-CM (arvelig vs. vildtype) og på NYHA-status ved baseline.

I tafamidis-armene udtrådte 52 patienter, hvoraf 33 var døde ved måned 30, og herudover døde 39 patienter under studiet. I placebo-armen udtrådte 54 patienter, hvoraf 34 var døde ved måned 30, og herudover døde 38 under studiet. Frarafaldet var således på 24 %, mens estimatet for ophør med behandling ved måned 30 er på cirka 21 %.



2.2.4 LTE [6]

Patienter, der gennemførte ATTR-ACT, kunne indgå i ATTR-ACT LTE, og der var 110 patienter fra 80 mg tafamidis-armen i ATTR-ACT, som fortsatte i LTE, og 82 patienter fra placebo-armen, som fortsatte i LTE. Patienter, der fik placebo-behandling i ATTR-ACT, blev randomiseret til 20 mg eller 80 mg open-label tafamidis meglumin i ATTR-ACT LTE ("placebo to tafamidis"). Patienter, der fik tafamidis i ATTR-ACT, fik 80 mg tafamidis meglumin i ATTR-ACT LTE ("continuous tafamidis"). I juli 2018 ændres doseringen med 80 mg tafamidis meglumin til 61 mg fri tafamidis. Patienter, som fik 20 mg tafamidis meglumin i ATTR-ACT, blev ekskluderet fra analyserne af LTE.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. 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 (justeret til ATTR-ACT)	Patienter i ATTR-ACT er mere syge end den danske patientpopulation	Indgår ikke i omkostningsminimeringsanalysen
Intervention	Acoramidis, peroralt to gange dagligt	Interventionen i ansøgningen svarer til forventet dansk praksis	Acoramidis, peroralt to gange dagligt
Komparator	Tafamidis, peroralt en gang dagligt	Komparator svarer til dansk klinisk praksis	Tafamidis, peroralt en gang dagligt
Effektmål	Dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe), helbredsrelateret livskvalitet (KCCQ-OS), kardiovaskulære indlæggelser, 6MWD, NT-proBNP, uønskede hændelser	Der er indsendt estimater for de relevante effektmål	Indgår ikke i omkostningsminimeringsanalysen

Forkortelser: 6MWD: 6-minutters gangdistance; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score.



2.3.1 Population

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 ≥ 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 ≥ 8500 pg/ml; eller eGFR (estimeret glomerulær filtrationsrate) < 15 ml/min/1,73 m².

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 ≥ 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 m²; lever transaminase to gange over den øverste grænse af referenceintervallet; mBMI ≤ 600 ; igangværende behandling med NSAID, tauroursodeoxycholsyre, doxycycline, calcium-kanal-blokkere eller digitalis.

Sammenligning mellem ATTRibute-CM og ATTR-ACT: ATTRibute-CM blev udført 7 år senere end ATTR-ACT. Baselinekarakteristika for ATTRibute og ATTR-ACT ses i Tabel 2-3.

Ansøger fremhæver de to følgende aspekter som væsentlige forskelle mellem ATTR-ACT og ATTRibute: 1) ATTRibute-CM udvalgte patienter med 6MWT ≥ 150 m ved screening, mens ATTR-ACT udvalgte patienter med 6MWT >100 m ved screening: Det var ikke muligt at justere, da ATTRibute-CM var mere restriktiv. 2) ATTRibute-CM og ATTR-ACT udvalgte patienter baseret på forskellige NT-proBNP og modificerede kropsmasseindeks (mBMI) tærskler ved screening: ATTR-ACT-forsøget inkluderede patienter med NT-proBNP ≥ 600 pg/mL og mBMI < 600 kg/m²×g/L ved screening, mens ATTRibute-CM-forsøget inkluderede patienter med NT-proBNP ≥ 300 til < 8500 pg/mL ved screening og ekskluderede ikke patienter baseret på mBMI ved screening. For at justere for NT-proBNP og mBMI blev ATTRibute-CM-patienter med NT-proBNP < 600 pg/mL og mBMI < 600 kg/m²×g/L ved screening ekskluderet fra analysen. Dog kan der være nogle patienter i ATTR-ACT med NT-proBNP ≥ 8500 pg/mL, mens disse patienter blev ekskluderet fra ATTRibute-CM.

Medicinrådet har i forbindelse med vurderingen af tafamidis udarbejdet [opstartskriterier](#) for behandlingen med tafamidis. Kriterierne inkluderer ventrikulær septumtykkelse ≥ 12 millimeter, eGFR på mindst 25 ml/min/1,73 m², 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 2-3. Baselinekarakteristika i ATTRibute-CM og ATTR-ACT (før og efter matching*)

	ATTRibute-CM						ATTR-ACT					
	Acoramidis Unmatched (N=421)	Acoramidis Matchet Scenario 1 (ESS=242,2)	Acoramidis Matchet Scenario 2 (ESS=311,3)	Acoramidis Matchet Scenario 3 (ESS=208,7)	Acoramidis Matchet Scenario 4 (ESS=218,7)	Placebo Unmatched (N=211)	Placebo Matchet Scenario 1 (ESS=102,7)	Placebo Matchet Scenario 2 (ESS=121,7)	Placebo Matchet Scenario 3 (ESS=88,7)	Placebo Matchet Scenario 4 (ESS=89)	Tafamidis (N=176)	Placebo (N=177)
TTR Genotype, n (%)												
hATTR	41 (9.7)	23.9	8,2	23,9	23,9	20 (9,5)	24,3	9,2	24,3	24,3	42 (23,9)	43 (24,3)
ATTRwt	380 (90.3)	76.1	91,8	76,1	76,1	191 (90,5)	75,7	90,8	75,7	75,7	134 (76,1)	134 (75,7)
NYHA-klasse, n (%)												
I	51 (12.1)	9.1	9,1	9,1	9,1	17 (8,1)	7,3	7,3	7,3	7,3	16 (9,1)	13 (7,3)
II	293 (69.6)	59.7	59,7	59,7	59,7	162 (76,8)	57,1	57,1	57,1	57,1	105 (59,7)	101 (57,1)
III	77 (18.3)	31.2	31,2	31,2	31,2	32 (15,2)	35,6	35,6	35,6	35,6	55 (31,3)	63 (35,6)
'Race', n (%)												
'Black'	20 (4.8)	9.4	3,9	10,7	11	10 (4,7)	9,2	3,8	9,5	9,5	26 (14,8)	26 (14,7)
'White'	368 (87.4)	80.2	87,7	80,4	80,4	187 (88,6)	82,6	89,1	80,4	79,7	136 (77,3)	146 (82,5)



	ATTRibute-CM						ATTR-ACT					
	Acoramidis Umatchet (N=421)	Acoramidis Matchet Scenario 1 (ESS=242,2)	Acoramidis Matchet Scenario 2 (ESS=311,3)	Acoramidis Matchet Scenario 3 (ESS=208,7)	Acoramidis Matchet Scenario 4 (ESS=218,7)	Placebo Unmatchet (N=211)	Placebo Matchet Scenario 1 (ESS=102,7)	Placebo Matchet Scenario 2 (ESS=121,7)	Placebo Matchet Scenario 3 (ESS=88,7)	Placebo Matchet Scenario 4 (ESS=89)	Tafamidis (N=176)	Placebo (N=177)
'Asian'	10 (2.4)	2.7	2,1	2,5	2,4	3 (1,4)	0,3	0,4	0,2	0,8	11 (6,3)	5 (2,8)
Anden	7 (1.7)	3.8	1,7	3	2,9	3 (1,4)	4,3	2,7	5,5	5,6	3 (1,7)	0
Ikke rapporteret	16 (3.8)	3.9	4,6	3,4	3,4	8 (3,8)	3,6	4	4,4	4,4	0	0
'Ethnicity', n (%)												
'Hispanic/Latino'	8 (1.9)	2.6	2,1	2,8	2,7	4 (1,9)	1,4	1,2	1,9	1,9	4 (2,3)	7 (4,0)
Ikke 'Hispanic/Latino'	401 (95.2)	93.9	94	94,2	94,3	199 (94,3)	95,5	94,9	94,7	94,7	171 (97,2)	170 (96,0)
Ikke rapporteret	12 (2.9)	3.4	3,9	3	2,9	8 (3,8)	3,1	3,9	3,4	3,4	1 (0,6)	0
NT-proBNP (ng/ml)												
Gennemsnit (SD)	2.9 (2.2)	3.9 (2.2)	3,9 (2,5)	3,9 (2,1)	3,9 (2,1)	2,7 (2,0)	3,8 (1,6)	3,8 (1,8)	3,8 (1,6)	3,8 (1,6)	3,9 (3,1)	3,8 (3,0)



	ATTRibute-CM						ATTR-ACT					
	Acoramidis Umatchet (N=421)	Acoramidis Matchet Scenario 1 (ESS=242,2)	Acoramidis Matchet Scenario 2 (ESS=311,3)	Acoramidis Matchet Scenario 3 (ESS=208,7)	Acoramidis Matchet Scenario 4 (ESS=218,7)	Placebo Unmatchet (N=211)	Placebo Matchet Scenario 1 (ESS=102,7)	Placebo Matchet Scenario 2 (ESS=121,7)	Placebo Matchet Scenario 3 (ESS=88,7)	Placebo Matchet Scenario 4 (ESS=89)	Tafamidis (N=176)	Placebo (N=177)
Median (Min, Max)	2.3 (0.3, 15.7)	3.1 (0.4, 15.7)	3,1 (0,4, 15,7)	3,1 (0,4, 15,7)	3,1 (0,4, 15,7)	2,3 (0,3, 8,8)	3,2 (0,5, 8,8)	3,2 (0,5, 8,8)	3,2 (0,5, 8,8)	3,2 (0,5, 8,8)	3,1 (0,4, 22,0)	3,2 (0,3, 16,8)
Køn, n (%)												
Mand	384 (91.2)	90.7	91,8	91,5	91	186 (88,2)	84,8	86,1	88	88	158 (89,8)	157 (88,7)
Alder (år)												
Gennemsnit (SD)	77.4 (6.5)	77.4 (5.1)	78,0 (5,6)	75,5 (5,4)	75,5 (5,4)	77,1 (6,8)	77,0 (5,5)	78,2 (5,4)	75,0 (5,1)	75,0 (5,1)	75,2 (7,2)	74,1 (6,7)
Median (Min, Max)	78.0 (50, 91)	78.0 (50, 91)	78,9 (50, 91)	76,0 (50, 88)	76,0 (50, 88)	78,0 (55, 91)	78,0 (55, 91)	79,0 (55, 91)	74,5 (55, 89)	74,5 (55, 89)	76,0 (46, 88)	74,0 (51, 89)
<65 år, n (%)	12 (2.9)	3.5	2,2	9,1	9,1	9 (4,3)	7,5	3,8	8,5	8,5	16 (9,1)	15 (8,5)
≥65 år, n (%)	409 (97.1)	96.5	97,8	90,9	90,9	202 (95,7)	92,5	96,2	91,5	91,5	160 (90,9)	162(91,5)
BMI												
Gennemsnit (SD)	27.07 (3.793)	26.78 (3.070)	26,88 (3,350)	26,93 (2,939)	26,95 (2,967)	27,01 (3,766)	26,17 (2,581)	26,39 (2,860)	26,25 (2,526)	26,23 (2,509)	26,32 (3,805)	26,33 (4,277)



	ATTRibute-CM						ATTR-ACT					
	Acoramidis Umatchet (N=421)	Acoramidis Matchet Scenario 1 (ESS=242,2)	Acoramidis Matchet Scenario 2 (ESS=311,3)	Acoramidis Matchet Scenario 3 (ESS=208,7)	Acoramidis Matchet Scenario 4 (ESS=218,7)	Placebo Unmatchet (N=211)	Placebo Matchet Scenario 1 (ESS=102,7)	Placebo Matchet Scenario 2 (ESS=121,7)	Placebo Matchet Scenario 3 (ESS=88,7)	Placebo Matchet Scenario 4 (ESS=89)	Tafamidis (N=176)	Placebo (N=177)
Min, Max	18, 43	18, 43	18, 43	18, 43	18, 43	19, 40	19, 40	19, 40	19, 40	19, 40	18, 40	16, 48
Varighed (år) af ATTR-CM												
Gennemsnit (SD)	1.24 (1.203)	1.37 (1.093)	1.35 (1.261)	1.40 (1.046)	1.40 (1.032)	1.12 (1.195)	1.34 (0.864)	1.31 (0.975)	1.39 (0.818)	1.40 (0.813)	0.93 (1.179)	1.23 (1.439)
Median (Min, Max)	0.84 (0.0, 10.1)	0.96 (0.0, 10.1)	0.91 (0.0, 10.1)	0.98 (0.0, 10.1)	0.99 (0.0, 10.1)	0.71 (0.0, 7.4)	0.91 (0.0, 5.1)	0.83 (0.0, 5.1)	1.01 (0.0, 5.1)	1.02 (0.0, 5.1)	0.56 (0.0, 6.9)	0.67 (0.0, 7.9)
Permanent Pacemaker, n (%)												
Ja	81 (19.2)	23.4	22,8	20,5	19,7	39 (18,5)	17,1	19,7	18,8	18,6	13 (4,9)†	12 (6,8)
Implanteret hjerte- defibrillator, n (%)												
Yes	26 (6.2)	6.4	6,7	7	6,8	17 (8,1)	8,5	8,5	9,2	9,1	16 (6,1)†	9 (5,1)



	ATTRibute-CM										ATTR-ACT	
	Acoramidis Umatchet (N=421)	Acoramidis Matchet Scenario 1 (ESS=242,2)	Acoramidis Matchet Scenario 2 (ESS=311,3)	Acoramidis Matchet Scenario 3 (ESS=208,7)	Acoramidis Matchet Scenario 4 (ESS=218,7)	Placebo Unmatchet (N=211)	Placebo Matchet Scenario 1 (ESS=102,7)	Placebo Matchet Scenario 2 (ESS=121,7)	Placebo Matchet Scenario 3 (ESS=88,7)	Placebo Matchet Scenario 4 (ESS=89)	Tafamidis (N=176)	Placebo (N=177)
6-MWT												
Gennemsnit (SD)	361.21 (103.705)	340.73 (78.1 06)	341,75 (90,0 94)	348,86 (74,552)	348,45 (76,575)	348,37 (93,564)	318,22 (70,970)	315,03 (77,3 86)	325,25 (69,8 37)	326,49 (71,1 25)	350,55 (121,296)†	353,26 (125,983)
Median (Min, Max)	363 (151, 696)	335 (159, 696)	336 (159, 696)	342 (159, 696)	342 (151, 696)	349 (151, 598)	328 (151, 560)	317 (151, 560)	338 (151, 560)	338 (151, 598)	342,5 (61, 685)	346 (80, 822)
KCCQ-OS – overall summary score												
Gennemsnit (SD)	71.52 (19.39)	67.27 (15.79)	68,15 (18,05)	66,53 (15,10)	66,45 (15,38)	70,31 (20,54)	63,20 (16,83)	64,13 (17,70)	62,04 (15,47)	61,96 (15,38)	67,28 (21,36)†	65,90 (21,74)
Diuretika, n (%)												
Yes	359 (85.3)	90.1	89,6	89	89,1	181 (85,8)	88,2	90,3	88,4	88,6	175 (66,3)†	123 (69,5)
Antithrombotisk medicin, n (%)												
Ja	342 (81.2)	83.1	83,9	83	83,4	169 (80,1)	81	84,8	78,9	78,9	105 (39,8)†	72 (40,7)



	ATTRibute-CM										ATTR-ACT	
	Acoramidis Umatchet (N=421)	Acoramidis Matchet Scenario 1 (ESS=242,2)	Acoramidis Matchet Scenario 2 (ESS=311,3)	Acoramidis Matchet Scenario 3 (ESS=208,7)	Acoramidis Matchet Scenario 4 (ESS=218,7)	Placebo Unmatchet (N=211)	Placebo Matchet Scenario 1 (ESS=102,7)	Placebo Matchet Scenario 2 (ESS=121,7)	Placebo Matchet Scenario 3 (ESS=88,7)	Placebo Matchet Scenario 4 (ESS=89)	Tafamidis (N=176)	Placebo (N=177)
Renin- angiotensin System-medicin, n (%)												
Ja	188 (44,7)	45,1	43,3	43,5	44,1	88 (41,7)	40,3	39,9	42,3	42	69 (26,1)†	48 (27,1)
Beta-blokker, n (%)												
Ja	194 (46,1)	50,7	49,2	52,4	50,9	97 (46,0)	51,4	48,6	53,8	53,7	76 (28,8)†	53 (29,9)

Forkortelser: 6-MWT= 6-minutters gangsdistance; BMI, body mass index; ESS, effektiv stikprøvestørrelse; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP, N-terminal pro-brain-type natriuretisk peptid; NYHA, Ney York Heart Association; SD, standardafvigelse; TTR, transthyretin; hATTR, arvelig transthyretin amyloidose; ATTRwt, vild-type transthyretin amyloidose.

[†] Rapporteret for den samlede tafamidis (80 mg og 20 mg). Nævneren er 264.

*Matching scenarier:

Scenarie 1: Matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse og TTR-genotype.

Scenarie 2: Matchet på eGFR, NT-proBNP og NYHA-klasse.

Scenarie 3: Matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.

Scenarie 4: Matchet på NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.



Medicinrådets vurdering af population

Populationen i ATTRibute vurderes at være mindre syge af ATTR-CM end population i ATTR-ACT. Flere af Medicinrådets opstartskriterier svarer til inklusionskriterierne i ATTR-ACT, men populationen i ATTRibute-CM vurderes alligevel at stemme bedre overens med den nuværende danske patientpopulation, end populationen i ATTR-ACT gør, og derfor havde det været ønskeligt, at populationen i ATTRibute-CM var målpopulationen i MAIC'en. Det kan imidlertid ikke lade sig gøre med de tilgængelige data, og Medicinrådet vurderer, at det formentlig ikke påvirker effektestimaterne for acoramidis versus tafamidis væsentligt.

2.3.2 Intervention

Den anbefalede dosis af acoramidis er 712 mg (to tabletter, 356 mg) oralt to gange dagligt, svarende til en total daglig dosis på 1.424 mg. Andelen af patienter, der afbrød ATTRIBUTE-CM, var 20,8% (n=85) i acoramidis-armen og 25,7% (n=52) i placebo-armen.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Komparatoren er daglig oral tafamidis 61 mg. Ved måned 30 var cirka 21 % ophørt med behandlingen.

Medicinrådets vurdering af komparator

Tafamidis er den relevante komparator for dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe), livskvalitet, kardiovaskulære indlæggelser, ændring fra baseline i NT-proBNP og i 6-minutters gangdistance (6MWT). Alle effektmål er opgjort ved måned 30 eller med 30-måneders opfølgning.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Der er indsendt data for de væsentligste effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Der findes ikke et relevant head-to-head studie. Ansøgers effektestimater er baseret på en forankret *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), hvor data fra ATTRibute-CM vægtes sådan, at baselinekarakteristika i ATTRibute forsøges matchet med baselinekarakteristika i ATTR-ACT. Patienter med $eGFR < 25 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (eller



missing) ved baseline eller med NT-proBNP <600 pg/mL (eller missing) ved baseline blev ekskluderet, og der blev matchet på forskellige kombinationer af følgende variable:

- Genotype (andel af arvelig vs. vildtype)
- NYHA-klasse (andel af I vs. II vs. III)
- NT-proBNP (median, min, max, gennemsnit)
- Alder (median, min, max, andel af <65 vs. ≥65 år).

Der var fire matching-scenarier:

- Scenarie 1: Matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse og TTR-genotype.
- Scenarie 2: Matchet på eGFR, NT-proBNP og NYHA-klasse.
- Scenarie 3: Matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.
- Scenarie 4: Matchet på NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.

Alle fire scenarier udført med og uden anvendelse af en 'hypotetisk strategi' (HS), som består i, at ATTRibute-CM-data er censureret fra det tidspunkt, hvor tafamidis-behandling blev initieret (14,5 % i acoramidis-armen og 21,8 % i placebo-armen blev behandlet med tafamidis). Bort set fra dette bliver patienterne analyseret som tilhørende den behandlingsgruppe, som de er blevet randomiseret til.

Alle MAIC-analyser blev udført uden imputering for manglende data.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Censureringen i data fra ATTRibute-CM ved tafamidis-behandling er formentlig ikke berettiget i analyserne af dødelighed de første 30 måneder, idet tafamidis-behandlingen tidligst initieres ved måned 12, og overlevelseskurverne for placebo og tafamidis (i ATTR-ACT) er ens de første 18 måneder. Derimod kan der introduceres bias pga. informativ censurering, idet sandsynlighed for at blive behandlet med tafamidis formentlig påvirkes af prognostiske faktorer, der også påvirker effektmålet dødelighed. Dette fænomen kan også spille en rolle i analyser af andre effektmål, men fx NT-proBNP kan dog måske være påvirket af tafamidis-behandlingen, hvorfor *intention-to-treat*-analyser også kan være misledende. Censurering kan derfor være berettiget for disse effektmål, men der burde være blevet vægtet for tidsvarierende prognostiske variable for at undgå bias fra informativ censurering. Medicinrådet vælger at præsentere alle de indsendte analyser og bemærker, at den overordnede konklusion ikke påvirkes af, hvilken analysetype man lægger mest vægt på.



2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-4. Effektestimater fra ansøgers MAIC (scenarie 3 uden anvendelse af hypotetisk strategi)

Effektmål	Resultat for acoramidis sammenlignet med tafamidis (95 % konfidensinterval)
Dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe med 30 måneders opfølgning)	Hazard ratio: 0,68 (0,40; 1,17)
Kardiovaskulære indlæggelser (30 måneders opfølgning)	Risiko-ratio: 0,67 (0,49; 0,98)
Ændring fra baseline til måned 30 i NT-proBNP (pg/mL)	Difference: 274,44 (-1209,20; 1758,08)
Ændring fra baseline til måned 30 i 6MWD (meter)	Difference: -37,28 (-67,75; -6,81)
Livskvalitet: Ændring fra baseline til måned 30 i KCCQ-OS	Difference: -5,02 (-11,69; 1,65)

Scenarie 3: matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder. Hypotetisk strategi: Censurering ved initiering af tafamidis-behandling i ATTRibute-CM

2.4.3 Dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe)

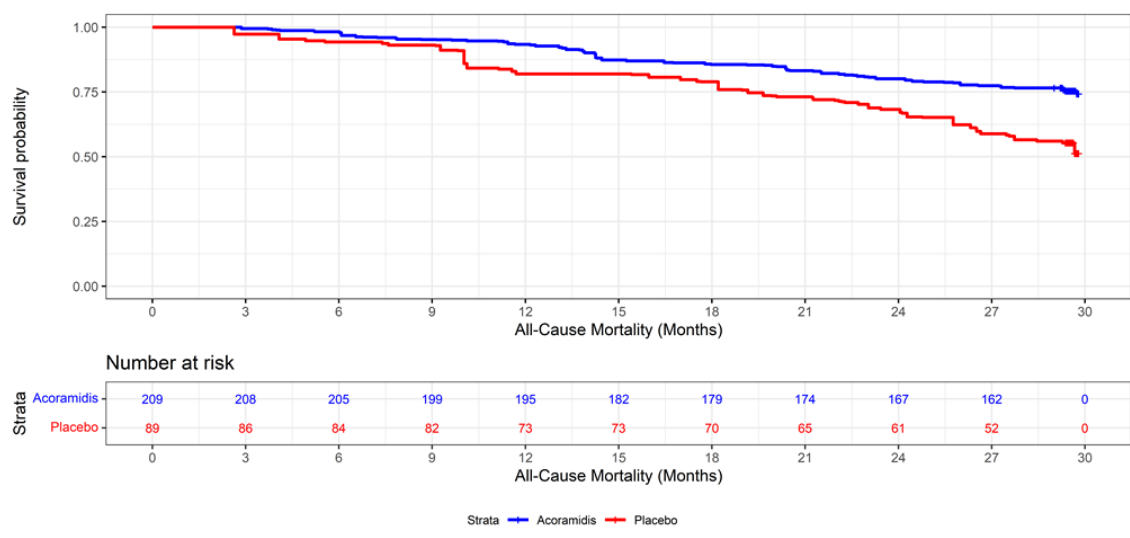
Dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe) blev evalueret i løbet af de første 30 måneder i både ATTR-ACT og ATTRibute, men yderligere opfølgning findes for langtidsstudierne, LTE og OLE. I ATTR-ACT og ATTRibute blev vitalstatus indsamlet for alle patienter inkl. dem, som ophørte behandling før tid, men som nævnt censureres der ved tafamidis-behandling i ATTRibute. Hjertetransplantation og *cardiac mechanical assist device* talte som dødstilfælde. Resultater med 30 måneders opfølgning ses i Tabel 2-5. I en population matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder var hazardratioen for acoramidis sammenlignet med tafamidis på 0,68 (95 % CI: 0,40; 1,17) eller 0,72 (95 % CI: 0,41; 1,26) afhængigt af metode. Overlevelseskurverne for denne matchede population for acoramidis og placebo fra ATTRibute-CM ses i Figur 1, og kurverne for tafamidis og placebo i ATTR-ACT ses i Figur 2. Overlevelseskurverne med længere tids opfølgning (uden matching) ses i Figur 3 og Figur 4.



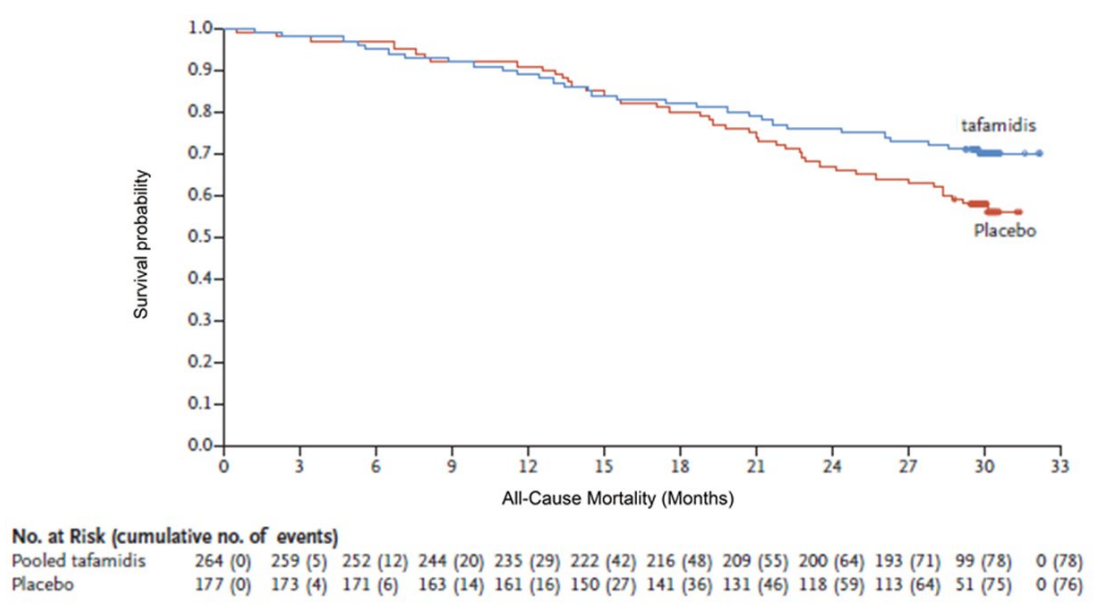
Tabel 2-5. Hazard ratioer (HR) for dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe)

Sammenligning	Uden HS HR (95 % CI)	Med HS HR (95 % CI)	Kilde
Naiv Acoramidis vs. Placebo	0,76 (0,54; 1,07)	0,88 (0,61; 1,26)	ATTRibute-CM
Naiv Tafamidis 80 mg vs. Placebo	0,69 (0,49; 0,98)	0,69 (0,49; 0,98)	ATTR-ACT
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg	1,11 (0,68; 1,80)	1,27 (0,77; 2,10)	Bucher ITC (Naiv)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 1)	0,57 (0,38; 0,85)	0,59 (0,39; 0,90)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 2)	0,61 (0,41; 0,91)	0,63 (0,42; 0,97)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 3)	0,47 (0,31; 0,71)	0,50 (0,32; 0,77)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 4)	0,49 (0,33; 0,75)	0,52 (0,34; 0,80)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 1)	0,82 (0,48; 1,40)	0,86 (0,49; 1,49)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 2)	0,88 (0,52; 1,50)	0,92 (0,53; 1,59)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 3)	0,68 (0,40; 1,17)	0,72 (0,41; 1,26)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 4)	0,72 (0,42; 1,23)	0,75 (0,43; 1,31)	Forankret MAIC

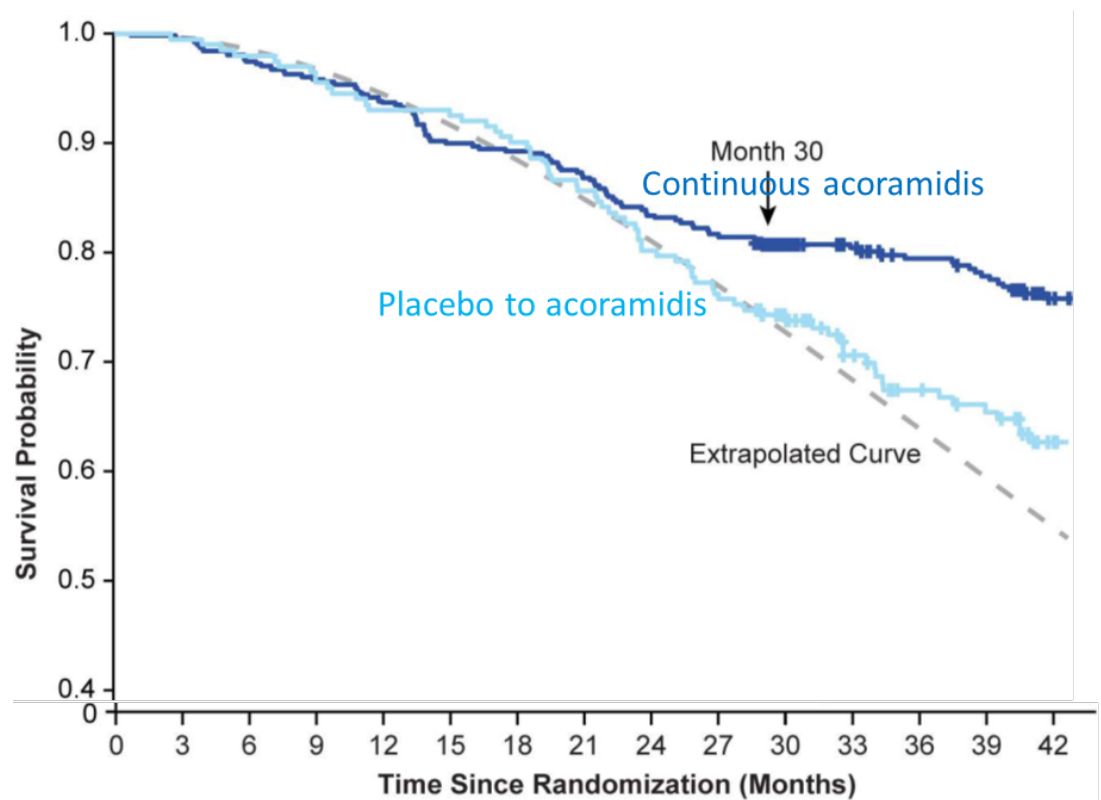
Forkortelser: CI, konfidensinterval; HS, hypotetisk strategi; Bemærk: I HS blev observationer efter påbegyndelsen af tafamidis udelukket for patienter, der modtog tafamidis. Scenarie 1 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse og TTR-genotype. Scenarie 2 matchet på eGFR, NT-proBNP og NYHA-klasse. Scenarie 3 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder. Scenarie 4 matchet på NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.



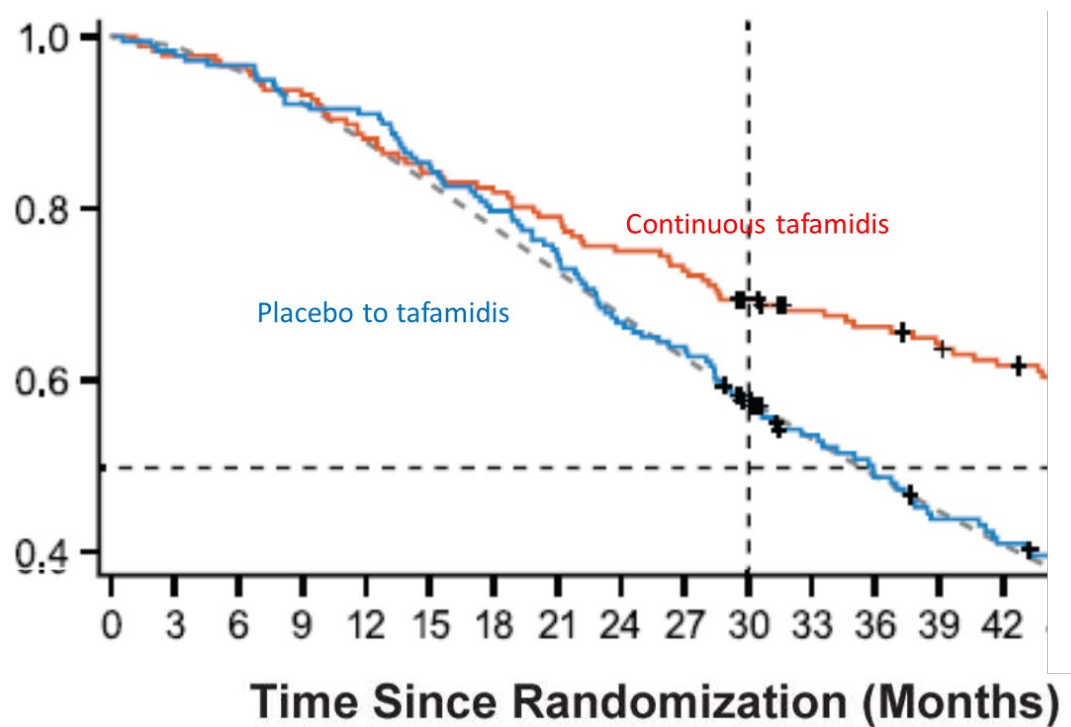
Figur 1. Overlevelse for acoramidis og placebo for scenarie 3 (matching på eGFR, NT-proBNP, TTR-genotype og alder) uden hypotetisk strategi



Figur 2. Overlevelse for tafamidis (uanset dosis) og placebo i ATTR-ACT



Figur 3. Overlevelse for acoramidis og *placebo-to-acoramidis* i ikke-matched data fra ATTRibute-CM og OLE



Figur 4. Overlevelse for tafamidis og *placebo-to-tafamidis* i data fra ATTR-ACT og LTE



Medicinrådets vurdering af dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe)

Det er usikkert, om der er forskel mellem de to lægemidler. Overlevelsen i placebo-armen for ATTR-ACT er dårligere end i placebo-armen for de matchede ATTRibute-CM-data, hvilket kan indikere suboptimal matching [7].

2.4.4 Kardiiovaskulære indlæggelser

ATTRibute-CM-forsøget inkluderede *event of clinical interest* (EOCI'er) som CV-relaterede indlæggelser, mens ATTR-ACT-forsøget ikke gjorde. EOCl'er blev defineret som medicinske besøg (f.eks. skadestue/afdeling, akutklinik eller dagklinik) på mindre end 24 timer, hvor diagnosen og interventionerne indikerede, at formålet med besøget var intravenøs diuretisk behandling til håndtering af dekompenaseret hjertesvigt og blev inkluderet som en del af definitionen af CV-relaterede indlæggelser på grund af COVID-19-pandemien, som fandt sted, mens ATTRibute-CM-forsøget var i gang. Disse forskelle blev justeret ved at udelukke EOCl'er fra definitionen af CV-relateret indlæggelse. Dog kunne udelukkelse af EOCl'er potentielt føre til, at mange patienter havde 0 hændelser.

Resultaterne ses i Tabel 2-6. I en population matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder var risiko-ratioen for acoramidis sammenlignet med tafamidis på 0,70 (95 % CI: 0,49; 0,98) eller 0,66 (95 % CI: 0,46; 0,95) afhængigt af metode.

Tabel 2-6. Kardiiovaskulære indlæggelser uden clinical events of interests

Sammenligning	Uden HS RR (95 % CI)	Med HS RR (95 % CI)	Kilde
Naiv Acoramidis vs. Placebo	0,51 (0,41; 0,63)	0,52 (0,42; 0,65)	ATTRibute-CM
Naiv Tafamidis 80 mg vs. Placebo	0,70 (0,57; 0,85)	0,70 (0,57; 0,85)	ATTR-ACT
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg	0,73 (0,54; 0,98)	0,74 (0,55; 1,01)	Bucher ITC (Naiv)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 1)	0,52 (0,40; 0,68)	0,49 (0,37; 0,65)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 2)	0,52 (0,40; 0,67)	0,52 (0,40; 0,67)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 3)	0,49 (0,370; 0,64)	0,46 (0,35; 0,62)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 4)	0,49 (0,37; 0,65)	0,47 (0,35; 0,63)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 1)	0,75 (0,54; 1,04)	0,70 (0,50; 0,99)	Forankret MAIC



Sammenligning	Uden HS RR (95 % CI)	Med HS RR (95 % CI)	Kilde
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 2)	0,74 (0,54; 1,03)	0,74 (0,53; 1,03)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 3)	0,70 (0,49; 0,98)	0,66 (0,46; 0,95)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 4)	0,70 (0,50; 0,98)	0,67 (0,47; 0,95)	Forankret MAIC

Forkortelser: CI, konfidensinterval; HS, hypotetisk strategi; RRR; risiko-ratio. Bemærk: I HS blev observationer efter påbegyndelsen af tafamidis udelukket for patienter, der modtog tafamidis. Scenarie 1 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse og TTR-genotype. Scenarie 2 matchet på eGFR, NT-proBNP og NYHA-klasse. Scenarie 3 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder. Scenarie 4 matchet på NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.

Medicinerådets vurdering af kardiovaskulære indlæggelser

Effektestimaterne tyder på, acoramidis kan være mere effektivt end tafamidis til at reducere frekvensen af kardiovaskulære indlæggelser, men resultatet er behæftet med væsentlig usikkerhed. Trods ansøgers forsøg på at harmonisere effektmålet mellem ATTRibute-CM og ATTR-ACT er der en risiko for, at samspillet mellem COVID-19 og kardiovaskulære indlæggelser gør analyserne af kardiovaskulære indlæggelser usammenlignelige mellem ATTRibute-CM og ATTR-ACT.

2.4.5 NT-proBNP

Hjertemarkøren, N-terminal-pro hormon B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) i (NT-proBNP), blev målt ved blodprøver ved baseline og måned 30. Resultater ses i Tabel 2-7. I en population matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder var effektestimatet (difference) for acoramidis sammenlignet med tafamidis på 274,44 (95 % CI: -1209,20; 1758,08) eller 78,55 (95 % CI: -1453,01; 1610,11) afhængigt af metode.

Tabel 2-7. Ændring i NT-proBNP fra baseline til måned 30

Sammenligning	Uden HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Med HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Kilde
Naiv Acoramidis vs. Placebo	-1845,86 (-2394,28; - 1297,44)	-2099,28 (-2730,43; - 1468,14)	ATTRibute-CM
Naiv Tafamidis 80 mg vs. Placebo	-2587,54 (-3705,21; - 1469,87)	-2587,54 (-3705,21; - 1469,87)	ATTR-ACT
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg	741,68 (-502,81; 1986,18)	488,26 (-794,69; 1771,21)	Bucher ITC (Naiv)



Sammenligning	Uden HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Med HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Kilde
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 1)	-2384,81 (-3333,26; - 1436,36)	-2612,21 (-3630,05; - 1594,38)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 2)	-2053,76 (-2947,19; - 1160,33)	-2355,14 (-3361,24; - 1349,04)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 3)	-2313,10 (-3290,96; - 1335,24)	-2508,99 (-3558,44; - 1459,55)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 4)	-2345,08 (-3331,01; - 1359,15)	-2591,87 (-3658,75; - 1524,99)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 1)	202,73 (-1261,81; 1667,28)	-24,67 (-1534,89; 1485,54)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 2)	533,78 (-895,90; 1963,46)	232,40 (-1269,96; 1734,76)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 3)	274,44 (-1209,20; 1758,08)	78,55 (-1453,01; 1610,11)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 4)	242,46 (-1246,51; 1731,42)	-4,33 (-1547,85; 1539,19)	Forankret MAIC

Forkortelser: CI, konfidensinterval; HS, hypotetisk strategi; Bemærk: I HS blev observationer efter påbegyndelsen af tafamidis udelukket for patienter, der modtog tafamidis. Scenarie 1 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse og TTR-genotype. Scenarie 2 matchet på eGFR, NT-proBNP og NYHA-klasse. Scenarie 3 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder. Scenarie 4 matchet på NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.

Medicinrådets vurdering af NT-proBNP

Det er usikkert, om der er en forskel mellem acoramidis og tafamidis.

2.4.6 6-minutters gangdistance

I ATTRIBUTE-CM og ATTR-ACT blev afstanden, patienterne kunne gå på 6 minutter, målt af klinisk personale. Resultaterne ses i Tabel 2-8. I en population matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder var effekttestimatet (difference) for acoramidis sammenlignet med tafamidis på -37,28 (95 % CI: -67,75; -6,81) eller -37,64 (95 % CI: -69,20; -6,07) afhængigt af metode.



Tabel 2-8. Ændring i 6-minutters gangdistance fra baseline til måned 30

Sammenligning	Uden HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Med HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Kilde
Naiv Acoramidis vs. Placebo	33,18 (16,79; 49,56)	29,96 (12,32; 47,59)	ATTRibute-CM
Naiv Tafamidis 80 mg vs. Placebo	75,77 (56,01; 95,53)	75,77 (56,01; 95,53)	ATTR-ACT
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg	-42,59 (-68,24; -16,95)	-45,81 (-72,27; -19,35)	Bucher ITC (Naiv)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 1)	38,59 (18,77; 58,41)	37,90 (17,17; 58,63)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 2)	34,53 (16,16; 52,91)	32,08 (12,86; 51,30)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 3)	38,49 (15,24; 61,74)	38,13 (13,46; 62,81)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 4)	38,50 (15,61; 61,40)	38,67 (14,13; 63,20)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 1)	-37,18 (-65,13; -9,23)	-37,87 (-66,47; -9,27)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 2)	-41,24 (-68,19; -14,29)	-43,69 (-71,22; -16,16)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 3)	-37,28 (-67,75; -6,81)	-37,64 (-69,20; -6,07)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 4)	-37,27 (-67,47; -7,07)	-37,10 (-68,56; -5,65)	Forankret MAIC

Forkortelser: CI, konfidensinterval; HS, hypotetisk strategi; Bemærk: I HS blev observationer efter påbegyndelsen af tafamidis udelukket for patienter, der modtog tafamidis. Scenarie 1 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse og TTR-genotype. Scenarie 2 matchet på eGFR, NT-proBNP og NYHA-klasse. Scenarie 3 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder. Scenarie 4 matchet på NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder.

Medicinerådets vurdering af 6-minutters gangdistance

Effektestimaterne tyder på, acoramdis er mindre effektivt end tafamidis til at forbedre den distance, som patienterne kan gå på 6 minutter.



2.4.7 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary

Den gennemsnitlige ændring i helbredsrelateret livskvalitet blev målt ved Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary (KCCQ-OS) score, hvor en højere score indikerer bedre helbredsrelateret livskvalitet. Resultaterne ses i Tabel 2-9. I en population matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder var effektestimatet (difference) for acoramidis sammenlignet med tafamidis på -5,02 (95 % CI: -11,69; 1,65) eller -3,41 (95 % CI: -10,47; 3,66) afhængigt af metode.

Tabel 2-9. Ændring i KCCQ-OS fra baseline til måned 30

Sammenligning	Uden HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Med HS Gennemsnitlig difference (95 % CI)	Kilde
Naiv Acoramidis vs. Placebo	7,53 (4,07; 10,98)	7,95 (4,19; 11,72)	ATTRibute-CM
Naiv Tafamidis 80 mg vs. Placebo	13,48 (9,17; 17,79)	13,48 (9,17; 17,79)	ATTR-ACT
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg	-5,95 (-11,47; -0,44)	-5,53 (-11,25; 0,19)	Bucher ITC (Naiv)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 1)	7,21 (2,45; 11,97)	8,28 (2,65; 13,91)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 2)	7,11 (2,52; 11,69)	7,85 (2,50; 13,19)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 3)	8,46 (3,36; 13,56)	10,07 (4,47; 15,68)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Placebo (Scenario 4)	8,63 (3,59; 13,67)	10,29 (4,70; 15,89)	ATTRibute-CM (vægtet)
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 1)	-6,27 (-12,68; 0,15)	-5,20 (-12,28; 1,88)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 2)	-6,37 (-12,66; -0,08)	-5,63 (-12,49; 1,23)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 3)	-5,02 (-11,69; 1,65)	-3,41 (-10,47; 3,66)	Forankret MAIC
Acoramidis vs. Tafamidis 80 mg (Scenario 4)	-4,85 (-11,47; 1,78)	-3,19 (-10,24; 3,87)	Forankret MAIC

Forkortelser: CI, konfidensinterval; HS, hypotetisk strategi; Bemærk: I HS blev observationer efter påbegyndelsen af tafamidis udelukket for patienter, der modtog tafamidis. Scenarie 1 matchet på eGFR, NT-



proBNP, NYHA-klasse og TTR-genotype. Scenarie 2 matchet på eGFR, NT-proBNP og NYHA-klasse. Scenarie 3 matchet på eGFR, NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder. Scenarie 4 matchet på NT-proBNP, NYHA-klasse, TTR-genotype og alder

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Der var ingen signifikant forskel mellem acoramidis og tafamidis.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Efter anvendelse af HS og uden matching var der ingen statistisk signifikante forskelle mellem acoramidis og tafamidis i nogen af de sammenlignede sikkerhedsresultater, bortset fra "*treatment emergent adverse events* (TEAEs) relateret til studiebehandlingen". Resultaterne antydede statistisk signifikant højere odds for at opleve en "TEAE relateret til studiebehandlingen" for acoramidis sammenlignet med tafamidis (OR: 2.97 [95 % CI: 1,34; 6,59]). Resultater ses i Tabel 2-10. Der er ikke rapporteret resultater uden anvendelse af HS eller med matching.

Produktresuméet for acoramidis nævner diarré og urinsyreigt som meget almindelige bivirkninger, mens produktresuméet for tafamidis nævner diarré, udslæt og pruritus som meget almindelig. I ingen af produktresuméerne er der angivet nogen bivirkninger i kategorierne 'almindelige' eller 'ikke-almindelige' bivirkninger.



Tabel 2-10. Resultater for sikkerhed med anvendelse af hypotetisk strategi og uden anvendelse af matching

	Acoramidis (N=421)	Placebo (N=211)	OR/RD* (95 % CI)	Tafamidis (N=176)	Placebo (N=177)	OR/RD* (95 % CI)	OR/RD (95 % CI) (Acoramidis vs. tafamidis)
Uønskede hændelser, n (%)	411 (97,6 %)	205 (97,2 %)	0,47 % (-2,20 %; 3,14 %)	173 (98,3 %)	175 (98,9 %)	-0,57 % (-3,04 %; 1,89 %)	1,043 % (-2,594 %; 4,680 %)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	217 (51,5 %)	125 (59,2 %)	OR: 0,73 (0,52; 1,02)	133 (75,6 %)	140 (79,1 %)	0,82 (0,50; 1,35)	0,90 (0,49; 1,63)
Dosis-reduktion, n (%)	4 (1,0 %)	0 (0,0 %)	0,95 % (0,02 %; 1,88 %)	2 (1,1 %)	4 (2,3 %)	-1,12 % (-3,82 %; 1,57 %)	2,074 % (-0,773 %; 4,921 %)
Ophør med behandling pga. TEAE, n (%)	39 (9,3 %)	13 (6,2 %)	OR: 1,55 (0,81; 2,98)	40 (22,7 %)	51 (28,8 %)	0,73 (0,45; 1,17)	2,14 (0,95; 4,80)
Alvorlige TEAE	149 (35,4 %)	80 (37,9 %)	OR: 0,90 (0,64; 1,26)	110 (62,5 %)	114 (64,4 %)	0,92 (0,60; 1,42)	0,97 (0,56; 1,69)
TEAE relateret til studie-behandlingen	48 (11,4 %)	11 (5,2 %)	OR: 2,34 (1,19; 4,61)	79 (44,9 %)	90 (50,8 %)	0,79 (0,52; 1,20)	2,97 (1,34; 6,59)
TESAE relateret til studie-behandlingen	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0,24% (-0,23 %; 0,70%)	3 (1,7 %)	4 (2,3 %)	-0,56% (-3,46 %; 2,35 %)	0,793 % (-2,151 %; 3,737 %)

Forkortelser: CI, konfidensinterval; OR, odds ratio; RD, risikoforskel; TEAE, *treatment emergent adverse event*; TESAE, *treatment emergent serious adverse event*. *RD ved angivelse med %, ellers OR



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at sikkerheden ved de to lægemidler er sammenlignelig. Den enkelte signifikante forskel kan muligvis skyldes store forskelle i forekomsten af denne hændelse blandt placebogrunderne. Det kan skyldes en mindsket tilbøjelighed til at kategorisere en uønskede hændelse som *treatment emergent* i ATTRibute-CM, fordi forståelsen af ATTR-CM er blevet forbedret, siden ATTR-ACT blev udført.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder er følgende:

- Samlet set er det usikkert, om acoramidis er mere eller mindre effektivt end tafamidis, eller om der er en sammenlignelig effekt af de to lægemidler.
 - Effektestimatet (hazardratio på 0,72) for dødelighed (tid til død, hjertetransplantation eller mekanisk hjertepumpe) er i acoramidis' favør, men konfidensintervallet er bredt (0,41 ; 1,26) og kompatibelt med ingen effektforskel og effektforskel i tafamidis' favør.
 - Kaplan-Meier-kurver for død kan indikere, at matchingen ikke er optimal. Det forventes dog ikke at optimal matching kunnet have givet anledning til, at acoramidis samlet set ville vurderes at være bedre eller dårligere end tafamidis.
 - Der synes ikke at være effektforskelle for NT-proBNP og livskvalitet.
 - For kardiovaskulære indlæggelser er effektestimatet og konfidensintervallet i acoramidis' favør, mens effektestimatet og konfidensintervallet for 6-minutters gangdistance er tafamidis' favør. ATTRibute-CM er i modsætning til ATTR-ACT udført under COVID-19-pandemien, og dette medfører usikkerhed i analysen af kardiovaskulære indlæggelser.
 - Populationen, der matches til i MAIC'en, svarer ikke helt den danske patientpopulation.
- Det er usikkert, om det rapporterede effektestimatet for 'TEAEs relateret til behandlingen' reelt afspejler en forskel i sikkerhedsprofilen for de to lægemidler, da der er forskelle i definitionen af effektmålene mellem studierne. Overordnet synes sikkerhedsprofilen sammenlignelig for de to lægemidler.

Overordnet vurderer Medicinrådet på baggrund af ovenstående gennemgang af klinisk effekt, sikkerhed og usikkerhed, at acoramidis og tafamidis kan betragtes som ligeværdige.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse der udelukkende sammenligner lægemiddelpriserne for acoramidis og tafamidis. Alle effekter og behandlingsrelaterede omkostninger udover lægemiddelpriserne antages i analysen at være ens for de to lægemidler.

3.1 Analyseperspektiv

I omkostningsminimeringsanalysen sammenlignes acoramidis med tafamidis over en tidshorisont på ét år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers analyseperspektiv.

3.2 Omkostninger

Ansøger har udelukkende inkluderet omkostninger til lægemidlerne, da alle andre behandlingsrelaterede omkostninger antages at være ens.

3.2.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger antager en dosis på 1.424 mg pr. dag acoramidis og en dosis på 61 mg pr. dag for tafamidis. Der antages en relativ dosis intensitet på 100 % for begge lægemidler, og at der ikke er noget spild forbundet med nogle af lægemidlerne.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Da der for tafamidis er indgået en volumenbaseret aftale,

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-1.



Tabel 3-1. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (marts, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]		Kilde
Acoramidis	356 mg	120 stk.			Amgros
Tafamidis	61 mg	30 stk.			Amgros

3.3 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har ikke foretaget nogle ændringer i ansøgers indsendte analyse.

3.4 Resultater

3.4.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer den gennemsnitlige omkostning for et års behandling med acoramidis bliver ca. DKK sammenlignet med tafamidis. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 0 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Acoramidis	Tafamidis	Forskel
Lægemiddelomkostninger			
Totale omkostninger			

1.1.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser



Resultaterne af følsomhedsanalyserne er vist i Tabel 13.

Tabel 3. Resultatet af Medicinrådet følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostninger

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 150 patienter det første år, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med acoramidis og 20 nye patienter hvert efterfølgende år.

Ansøger antager, at ved en anbefaling af acoramidis vil 10 % opstarte behandling det første år, mens de resterende 90 % af patienterne vil blive behandlet med tafamidis. Ansøger antager at markedsoptaget vil være stigende med 10 % hvert år, så 50 % af patienterne i år 5 antages at være i behandling med acoramidis og 50 % i behandling med tafamidis.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet forventer, at en større andel af de patienter, der er kandidater til behandlingen, vil modtage acoramidis ved en anbefaling. Det skyldes, at lægemidlernes virkningsmekanisme samt erfaring fra klinisk praksis medfører, at Medicinrådet forventer, at patienter vil blive skiftet fra tafamidis til acoramidis, hvis prisen for lægemidlet bliver lavere.

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

I vurderingen af tafamidis til pågældende indikation estimerede Medicinrådet, at der vil være 550 patienter der vil være kandidater til behandling med tafamidis til den pågældende indikation i de første to år. Der vil de efterfølgende år minimum være 100 nye patienter om året. På baggrund af dette har Medicinrådet har korigeret følgende estimer i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:



- 220 – 293 nye patienter i behandling det første år
- 110 – 147 nye patienter i behandling i år 2
- 60 – 80 nye patienter i behandling i hvert efterfølgende år
- 90 % markedsoptag for acoramidis ved en anbefaling

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af acoramidis vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0 DKK i år 5.

Tabel 4-1. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. 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. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. Bd. 73, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019. s. 2872–91.
3. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(2):132–42.
4. Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar A V, Cappelli F, Fontana M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation* [internet]. 2024; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39556242>
5. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(11):1007–16.
6. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, Hoffman JE, Hummel SL, Lenihan DJ, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15(1):E008193.
7. Hartman E, Grieve R, Ramsahai R, Sekhon JS. From sample average treatment effect to population average treatment effect on the treated: combining experimental with observational studies to estimate population treatment effects [internet]. Bd. 178, *J. R. Statist. Soc. A*. 2015. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jrsssa/article/178/3/757/7058621>



6. 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
Claus Stage <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Hilde Omestad <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Søren Fanø <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Birthe Byskov Holm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. maj 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk