

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_066
Handelsnavn (virkestoff)	Amvuttra (Vutrisiran)
Virkningsmekanisme	Den normale funksjonen til transtyretin (TTR) proteinet er å transportere blant annet vitamin A. Ved arvelig (hereditær) eller villtype (aldersrelatert) amyloid TTR (ATTR) produseres ustabile TTR proteiner i leveren. Ustabile TTR proteiner kan foldes feil og bli til amyloider i organer eller vev. Amyloidose (samling av amyloider) i hjertemuskelen fører til irreversibel kardiomyopati og gradvis hjertesvikt [1]. Vutrisiran er et legemiddel av typen «small interfering RNA» som leveres målrettet til hepatocytter hvor den reduserer produksjonen av TTR protein ved å bryte ned mRNA-et som koder for proteinet.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et nytt virkestoff. Den aktuelle indikasjonen fikk markedsføringstillatelse i Europa 15-09-2025.
Aktuell indikasjon	Vutrisiran er indisert for behandling av villtype eller arvelig transtyretin-amyloidose hos voksne pasienter med kardiomyopati (ATTR-CM).
Dosering	Vutrisiran gis subkutan (25mg) hver 3 måned. Langvarig bruk.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Alnylam Pharmaceuticals B.V.
Bakgrunn	Pasienter med ATTR-CM utvikler gradvis symptomer på hjertesvikt, slik som tungpust, ødemer, tretthet, synkoper og brystsmerter. Selv om symptombildet på ATTR-CM er tilsvarende «vanlig» hjertesvikt, er dødeligheten blant pasientene med ATTR-CM betydelig høyere. Hos enkelte pasienter kan det i tillegg oppstå ekstrakardiale symptomer og plager, avhengig av om og hvor amyloidosen utvikler seg. Slike symptomer kan være forvarsel og indikasjon for genetisk testing ved mistanke om ATTR-CM [2, 3]. I Norge antas det at kun en håndfull pasienter har hereditær ATTR, og den klare majoriteten av pasientene har villtypen. Til tross for at det finnes indikasjonsspesifikk behandling, er sykdommen fremdeles underdiagnostisert i Norge [4]. Studier viser en økning i diagnostiserte tilfeller av ATTR-CM, hovedsakelig som følge av bedre diagnostiske metoder og økt faglig oppmerksomhet [5]. Per i dag er tafamidis innført til behandling av norske voksne pasienter med ATTR-CM. Vilkår for bruk er beskrevet [6]. Antall pasienter som har hentet ut tafamidis på resept i Norge i 2024 var 473 [7]. Det foreligger også en metodevurdering for akoramidis til tilsvarende indikasjon som avventer beslutning i Nye Metoder. Tafamidis og akoramidis regnes som faglig likeverdige med tanke på effekt og sikkerhet [8]. Tafamidis og akoramidis har lik virkemekanisme, men en annen enn vutrisiran. Tafamidis og akoramidis stabiliserer TTR proteinet og derved minsker dannelse av amyloider. Vutrisiran reduserer selve TTR proteinproduksjonen ved å bryte ned TTR-mRNA i hepatocytene. Dette reduserer også transportkapasiteten for vitamin A. Alle tre bidrar med å forhindre videreutvikling av amyloidosen og derved hjelper med å forbygge utvikling av hjertesvikt. Kun vutrisiran kan føre til vitamin A mangel. Derfor anbefales Vitamin A tilskudd i anbefalt daglig dose under behandling av vutrisiran [10].

	Den pivotale vutrisiran studien HELIOS-B (NCT04153149, fase 3) inkluderte 655 pasienter med ATTR-CM (hereditær og villtype) i alderen 18-85 år [9]. De 655 inkluderte pasienter ble randomisert i to hovedarmer (1:1) hvor n=326 fikk vutrisiran og n=329 fikk placebo. Det var både tillatt med tafamidis ved baseline, samt å starte tafamidis underveis i studien. Rundt 40% av pasientene i hver «hovedarm» sto på tafamidis ved baseline. I praksis var det altså fire «underarmer» ved <u>baseline</u>. • Vutrisiran monoterapi (n=196) • Vutrisiran og tafamidis i kombinasjon (n=130) • Ren placeboarm (n=199) • Placebo + tafamidis (n=129) I løpet av studieperioden begynte om lag 22% av pasientene som sto på monoterapi vutrisiran (n=196) eller placebo (n=199) ved baseline på tafamidis. Ifølge EMAs vurderingsrapport [10] var HELIOS-B verken designet eller styrkeberegnet for å si noe om effekten av vutrisiran i en populasjon som mottar tafamidis som bakgrunnsbehandling. EMA mener også at det ikke foreligger grunnlag for å konkludere med hvorvidt det er en klinisk eller statistisk signifikant mereffekt av å tillegge vutrisiran til tafamidis. EMA har videre vurdert at en sammenligning av vutrisiran monoterapi armen og pasienter på tafamidis bakgrunnsmedisin ikke er informativ grunnet relevante forskjeller mellom baseline karakteristika i disse gruppene. Pasientene som sto på tafamidis ved baseline skiller seg fra de som ikke sto på tafamidis. Forskjellene og usikkerheten gjaldt særlig pasienter med hereditær ATTR, samt pasienter i NYHA klasse III. Primære endepunkter i HELIOS-B var et kompositt av totaldødelighet og tilbakevendende kardiovaskulære hendelser i totalpopulasjonen og i vutrisiran monoterapi armen [10]. Sekundære endepunkter var totaldødelighet, endring i hjertesvikt symptomer, endring i gangtest og sykdomsspesifikk HRQoL. Eksplorative endepunkter inkluderer EQ-5D-5L, samt hjertesviktrelaterte biomarkører. Anylam Pharmaceuticals B.V. har i anmodningen meddelt at de ønsker å levere dokumentasjon til en kostnad-minimeringsanalyse med tafamidis som anker for effekt, sikkerhet og pris. Anmodningen innebærer en sammenligning av vutrisiran monoterapi vs. tafamidis monoterapi. Den eventuelle mernytten, samt merkostnaden, av vutrisiran i kombinasjon med tafamidis vil ikke bli utredet i en kostnad-minimeringsanalyse. Anmoder ønsker heller ikke å levere dokumentasjon for kombinasjonsbehandling med vutrisiran og tafamidis.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Aktuell pasientpopulasjon er avgrenset av kriteriene for bruk av tafamidis i Nye Metoder. Intervensjonen er vutrisiran gitt i anbefalt dosering, mens komparatoren er tafamidis. Pasienter med vitamin A mangel ble ikke evaluert eller ekskludert. Vitamin A tilskudd i anbefalt daglig dose var kun anbefalt. De relevante utfallsmålene er progresjon til hjertesvikt målt ved NYHA, overlevelse, livskvalitet, bivirkninger og ressursbruk.

	Endepunktene i HELIOS-B [9, 10] og den pivotale tafamidis-studien (ATTR-ACT) [11] er relativt like og prinsipielt relevante for en indirekte sammenligning. En direkte sammenligning er derimot ikke relevant alene grunnet større forskjeller mellom studiepopulasjonene, ulik alvorlighetsgrad av hjertesvikt, og uadressert «drop-in» bruk av tafamidis. Andre studier kan være relevante å sammenligne, blant annet studier som inkluderer en akoramidis arm. DMP vurderer at det er ønskelig at anmoder leverer følgende dokumentasjon: 1. Ankret indirekte sammenligning (ITC) i NYHA I–II (og eventuelt intention-to-treat) i henhold til DMPs retningslinjer, med justering for effektmodifiserende (NYHA-klasse, TTR-genotype (villtype vs. arvelig), og relevante prognostiske faktorer (6MWT, KCCQ-OS, EQ-5D-5L, eGFR, ekkokardiografiske hjertesviktparametere, hjertesviktrelaterte biomarkører, atrieflimmer), samt stratifisering for arvelig vs. villtype ATTR-CM. 2. Metodisk håndtering av forskjeller i baseline karakteristika og «drop-in» av tafamidis i HELIOS-B.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å belyse prioriteringskriteriene ved anmodet bruk. Det foreligger trolig data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnadsminimeringsanalyse).

Referanse

1. Saelices, Lorena et al. "Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin." The Journal of biological chemistry vol. 290,48 (2015): 28932-43. doi:10.1074/jbc.M115.659912.
2. Ruberg, Frederick L et al. "Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review." Journal of the American College of Cardiology vol. 73,22 (2019): 2872-2891. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.003.
3. Lauppe, Rosa et al. "Prevalence, characteristics, and mortality of patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Nordic countries." ESC heart failure vol. 9,4 (2022): 2528-2537. doi:10.1002/ehf2.13961.
4. https://www.nyemetoder.no/4ad736/siteassets/documents/rapporter/id2019_038_tafamidis_vyndaq_el_transthyretinamyloidose-og-kardiomyopati-attr-cm--hurtig-metodevurdering--offentlig-version.pdf.
5. Brito, Dulce et al. "World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM)." Global heart vol. 18,1 59. 26 Oct. 2023. doi:10.5334/gh.1262.
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. <https://www.fhi.no/he/legemiddelregisteret>
8. https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_071
9. Fontana, Marianna et al. "Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy." The New England journal of medicine vol. 392,1 (2025): 33-44. doi:10.1056/NEJMoa2409134.
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf
11. Maurer, Mathew S et al. "Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy." The New England journal of medicine vol. 379,11 (2018): 1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689.

Versjonslogg*

Dato	Hva
04.11.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.