

Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 2021-11-17

Riktlinjen är giltig t o m 2023-11-17

Regional riktlinje för Vyndaqel 61 mg vid transtyretinamyloidosis i Region Skåne

Aktuell patientpopulation och rekommendation om plats i terapin

I avvaktan på ytterligare dokumentation avseende klinisk effekt och säkerhet vid andra sjukdomsstadier kan förskrivning av Vyndaqel övervägas till:

Vuxna patienter med förvärvad eller ärftlig transtyretinamyloidosis utan betydande amyloidossymptom från andra organ än hjärtat. Patienterna ska ha symptomgivande hjärtsvikt, ventrikulär septumtjocklek större än 12 millimeter vid ekokardiografi, och/eller tecken på ökad volymbelastning i hjärtat som lett till behov av diuretika.

Optimerad behandling består först och främst i en så bra och patientstyrd diuretikabehandling som möjligt. Därtill finns det ofta anledning att reducera eller avveckla onödig neurohormonell blockad som kan ge de här patienterna både bradykardi och hypotension. Pacemaker bör övervägas tidigt på grund av risken för retledningsstörningar.

Behandling med Vyndaqel är endast aktuell till patienter som med en på så sätt optimerad behandling inte har några uttalade symtom av sin hjärtsvikt, det vill säga befinner sig i NYHA klass I eller II. Detta då Vyndaqel i sig inte visats förbättra funktionsnivån. Det Vyndaqel kan åstadkomma är en minskad risk för progress.

Beslut om behandling med Vyndaqel i Region Skåne bör centraliseras till Hjärtmottagningen vid Skånes Universitetssjukhus i Lund dit remiss för förfrågan om behandling ställes vid säkerställd diagnos (med antingen hjärtamyloidosis-scintigrafi, hjärt- eller bukfettsbiopsi och uteslutande av AL-amyloidosis genom analys av lätta kedjor och elfores). I Lund fattas ett individualiserat behandlingsbeslut vid en behandlingskonferens, med utgångspunkt från patientens sjukdomsburda och funktionsgrad.

Behandlingen följes sedan upp och förskrives av kardiolog via hemsjukhuset. Patienter som ordinerar Vyndaqel bör följas upp strukturerat med övervägande av behandlingsavslut vid sjukdomsprogress, och registreras i kvalitetsregistret SveATTR (<http://regionvasterbotten.se/sveattr>) i anslutning till behandlingskonferensen i Lund

Bakgrund och klinisk effekt

Amyloidos är en heterogen grupp av tillstånd som karaktäriseras av vävnadsinlagring av proteinaggregat (amyloida fibriller) vilket leder till organdysfunktion. En särskilt allvarlig manifestation är hjärtamyloidos, som karaktäriseras av hjärtsvikt ofta med bevarad ejektionsfraktion, retledningshinder och arytmier. Transtyretinamyloidos (ATTR-amyloidos) är tillsammans med AL-amyloidos de vanligaste formerna av hjärtamyloidos. Vid ATTR-amyloidos sönderfaller leverproteinet transtyretin i monomerer som sedan felveckas och bildat aggregat. ATTR-amyloidos förekommer dels i en förvärvad form (ATTRwt [ATTR-vildtyp]) till vilken etiologin är oklar, som huvudsakligen drabbar män >65 års ålder, och en ärftlig form (ATTRv [ATTR-variant]) som förekommer endemiskt i Norrland ('Skelleftesjukan') och är ovanlig i Skåne. Vid ATTRv-amyloidos avgör mutationens läge i transtyretin-genen om polyneuropati eller kardiomyopati är den dominerande manifestationen. Vid förvärvade former domineras bilden alltid av kardiomyopati och betydande polyneuropati är ovanligt. Vanliga andra manifestationer är karpaltunnelsyndrom och spinal stenos, som ofta debuterar några år före kliniska hjärtmanifestationer.

I Sverige lever idag ca 400 personer med ärftlig ATTR-amyloidos. Förekomsten av förvärvad transtyretinamyloidos är okänd. En hög prevalens har dock rapporterats hos obducerade 85-åringar (25%), vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (13%) och vid aortastenosis (15%).

Vyndaqel är det första godkända perorala läkemedlet för behandling av ATTR-amyloidos. Den verksamma substansen tafamidis är en selektiv stabiliserare av transtyretin-proteinet och bromsar därmed inlagringen av amyloida fibriller i vävnader. Dokumentation för Vyndaqel vid ATTR-amyloidos med kardiomyopati baseras på en klinisk fas III studie, ATTR-ACT (Maurer MS, 2018). I ATTR-ACT randomiserades 441 patienter (18–90 år) med ATTRwt eller ATTRv amyloidos och symptomgivande kardiomyopati (NYHA I-III) till Vyndaqel eller placebo. Vyndaqel visades resultera i 30 % reduktion av såväl mortalitet som sjukdomsinläggningar jämfört med placebo under 30 månaders uppföljning. Därtill sågs minskad försämring av gångförmåga (enligt 6 minuters gångtest) och livskvalitet (enligt Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ). I subgruppsanalys sågs ingen säkerställd effekt i NYHA-klass III. Preparatet har inga säkerställda biverkningar. Vid ärftliga former finns även två godkända injektionsläkemedel tillgängliga, Tegsedi och Onpattro.

Indikationer och hälsoekonomi

Indikation för Vyndaqel är behandling av vuxna patienter med förvärvad transtyretinamyloidos, eller ärftlig transtyretinamyloidos utan betydande amyloidosymptom från andra organ än hjärtat.

TLV har beslutat att Vyndaqel ingår i läkemedelsförmånerna från och med 2021-09-01.

Begränsningar: Subventioneras endast vid behandling av vuxna patienter med symptomgivande hjärtsvikt, ventrikulär septumtjocklek större än 12 millimeter vid ekokardiografi, eller tecken på ökad volymbelastning i hjärtat som lett till behov av diuretika. Subventioneras vidare endast vid förskrivning av specialist i kardiologi med särskild kunskap inom området.

TLV-beslut Vyndaqel nås via länk https://www.tlv.se/bes210901_vyndaqel.

Koppling till nationella och internationella riktlinjer

Regionala riktlinjer är framtagna i linje med NT-rådet rekommendationen, se [https://janusinfo.se/Vyndaqel-\(tafamidis\)-ATTR-CM-210903](https://janusinfo.se/Vyndaqel-(tafamidis)-ATTR-CM-210903).

Aktuella förskrivare

Behandlingen ska för läkemedelsgarantins gällande förskrivas av kardiolog med särskild kunskap inom området. I Region Skåne ska beslut om behandlingsinitiering tas vid behandlingskonferens på Hjärtmottagningen i Lund, men behandlingen kan sedan förskrivas och följas upp hos kardiolog vid patientens hemsjukhus.

Dosering

Doseringen är en kapsel Vyndaqel 61 mg dagligen.

Nedsatt njur-och leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eller lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (clearance <30 ml/min). Tafamidis har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och försiktighet rekommenderas.

Monitorering

Givet den höga kostnaden bör avslutande av behandling kontinuerligt övervägas vid progress till svår sjukdom trots behandling. Ingen biomarkör har visat säkerställd nytta för att monitorera behandlingseffekt. NT-rådets expertgrupp rekommenderar dock att behandlingen monitoreras med funktionsklass för hjärtsviktssymptom enligt NYHA; med NT-proBNP, troponin och njurfunktion som har visats ge prognostisk information (Gillmore JD, 2018); i enlighet med ATTR-ACT studien för livskvalitet enligt KCCQ samt 6 minuters gångsträcka; samt eventuellt ekokardiografi (företrädesvis med strain analys). Värdet av uppföljning med andra biokemiska markörer, skintigrafi, PET och MR är föremål för vetenskaplig utvärdering.

Kostnader

| Substans | Produkt | Listpris/förpackning (SEK) | Förpackning |
|-----------|----------|----------------------------|--------------------|
| Tafamidis | Vyndaqel | 107 396,25 | 30 kapslar blister |

Behandlingskostnaden per patient med Vyndaqel 61 mg är 3580 kr/dag och 1.3 miljoner kr/år, dvs mycket hög. En överenskommelse för kostnadsreduktion av denna kostnad finns mellan företag, SKR och TLV.

Uppföljning

Patienter som ordinerar Vyndaqel bör tillsvidare registreras i kvalitetsregistret SveATTR (<http://regionvasterbotten.se/sveattr>), vilket i Region Skåne sker via hjärtmottagningen i Lund vid övervägande av behandlingsinitiering.

Författare

LAG Läkemedel hjärta- och kärlsjukdomar

Referenser

Gillmore JD et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2018; 39: 2799-806.

Kvalitetsregistret SveATTR, <http://regionvasterbotten.se/sveattr>

Linner E et al. Hjärtamyloidos – nya möjligheter vid sjukdom med dålig prognos. Läkartidningen 2021;118:20138.

Maurer MS et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-16.

TLV's-beslut- Vyndaqel

https://www.tlv.se/download/18.4aae5b7817b8881a5ca546c6/1630501167542/bes210901_vyndaqel.pdf

NT-rådets rekommendation- Vyndaqel 61mg (tafamidis) vid vildtyp (ATTRwt) eller ärftlig (ATTRv) transthyretinamyloidos hos vuxna med kardiomyopati 2021-09-03

[https://janusinfo.se/download/18.7683034a17bd5d92a1acf4e6/1632486190736/Vyndaqel-\(tafamidis\)-ATTR-CM-210903.pdf](https://janusinfo.se/download/18.7683034a17bd5d92a1acf4e6/1632486190736/Vyndaqel-(tafamidis)-ATTR-CM-210903.pdf)