



## Tegsedi (inotersen) och Onpattro (patisiran) vid ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRv-amyloidos, Skelleftesjukan)

NT-rådets yttrande till regionerna 2020-11-30

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Tegsedi och Onpattro kan användas vid ärftlig transtyretinamyloidos hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som försämrats trots behandling med ttr-stabilisatorer Vyndaqel 20 mg (tafamidis). Försämring definieras som subjektivt upplevd försämring i kombination med något/några av följande mått i en sammanvägd helhetsbedömning:
  - tydlig försämring vid neurofysiologisk undersökning
  - >4 p försämring enligt Kumamoto-skalan
  - ofrivillig viktnedgång cirka 5 % av kroppsvikten / mBMI-minskning med cirka 10 % (modified BMI)
  - debut av nya symtom eller tecken på ytterligare organpåverkan (undantag vid ögonamyloidos)
- att behandling med Tegsedi och Onpattro initieras och utvärderas enligt NT-rådets riktlinjer framtagna i samråd med den nationella expertgruppen för ärftlig transtyretinamyloidos
- att använda kvalitetsregistret SveATTR-registret för uppföljning
- att teckna de nationellt framtagna avtalen för Tegsedi, Onpattro och Vyndaqel 20 mg

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig till stor.

Tillståndet är sällsynt, med stor geografisk variation.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

I samband med nationell samverkan för läkemedlen mot transtyretinamyloidos genomfördes nationella förhandlingar med företagen som marknadsför Tegsedi, Onpattro och Vyndaqel 20 mg vilket resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaderna till regionerna.

På NT-rådets uppdrag har en nationell expertgrupp tillsatts för att uppnå jämlik och kostnadseffektiv användning. Expertgruppen har fastslagit kriterier för insättning och utvärdering av behandling med Tegsedi och Onpattro. En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Tegsedi och Onpattro kan betraktas som kostnadseffektiva för en begränsad patientgrupp.

Diflunisal är ett läkemedel som förskrivs på licens för behandling av transtyretinamyloidos. Enligt gällande regelverk är licensförskrivning endast tillåten i de fall registrerade läkemedel är olämpliga utifrån medicinska skäl. Sedan Vyndaqel 61 mg under 2020 fått marknadsföringsgodkännande vid



vildtyp eller hereditär transtyretinamyloidos med kardiomyopati godkänner Läkemedelsverket följaktligen inte licenser för diflunisal vid motsvarande indikation. Det har föranlett att NT-rådet nu ändrar i behandlingstrappan. Vyndaqel 61 mg är föremål för nationell samverkan och regionerna rekommenderas att avvakta med att använda Vyndaqel 61 mg i väntan på en hälsoekonomisk utvärdering.

## Om läkemedlen

Tegsedi är avsett för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos. Tegsedi innehåller inotersen, en DNA-baserad antisens-oligonukleotid (ASO), som hämmar produktionen av såväl muterat som normalt humant transtyretin (TTR).

Onpattro är avsett för behandling av ärftlig transtyretinamyloidos hos vuxna patienter med polyneuropati stadium 1 eller 2. Onpattro innehåller patisiran, en RNA-baserad nukleotid, ett så kallat small interfering ribonucleic acid (siRNA) som riktar sig mot såväl muterade som normala TTR-mRNA.

Båda läkemedlen gör att progressionen av polyneuropati bromsas.

Behandling med Tegsedi medför en ökad risk för utveckling av trombocytopeni, en viss risk för försämrad njurfunktion och/eller glomerulonefrit och en viss risk för förhöjda levervärden. Regelbundna provtagningar krävs för att följa trombocytantal, njurfunktion och levervärden under behandlingen. De vanligaste biverkningarna associerade med Onpattro är infusionrelaterade biverkningar och behandlingen måste föregås av premedicinering för att minska denna risk.

Tegsedi ges som subkutan injektion en gång per vecka.  
Onpattro administreras som intravenös infusion var 3:e vecka.

## Bedömning av platsen i terapin

NT-rådets nationella expertgrupp för transtyretinamyloidos har bistått NT-rådet i framtagandet av behandlingsrekommendationer.

Levertransplantation bör övervägas efter fibrilltypsbestämning i ett tidigt stadium av sjukdomen. Om transplantation bedöms uteslutet återstår farmakologiska behandlingsalternativ.

### Patienter med enbart neuropati eller neuropati och kardiomyopati

- Vid stadium 1 (gångförmågan oförändrad, lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati i nedre extremiteterna)
  - Vyndaqel 20 mg vid försämring
  - Tegsedi eller Onpattro enligt försämringskriterier (se nedan)
- Vid stadium 2 (assistans krävs i samband med gång, mestadels förekommer måttlig försämring i nedre extremiteter, övre extremiteter och bål)
  - Tegsedi eller Onpattro
  - Diflunisal kapslar (licensförskrivning) är ett alternativ för patienter som inte är lämpliga för behandling med Tegsedi/Onpattro



- Vid stadium 3 (sängbunden eller rullstolsburen med muskelsvaghet, ofta förekommer rubbningar i tarm- och urinblåskontrollen)
  - Diflunisal (licensförskrivning)

#### **Patient med enbart kardiomyopati**

- Diflunisal (licensförskrivning). Observera att licensansökningar generellt inte beviljas av Läkemiddelsverket med hänvisning till att Vyndaqel 61 mg är registrerat läkemedel med godkänd indikation transtyretinamyloidos med kardiomyopati.

#### **Utredning av patient för diagnos och inför läkemedelsbehandling**

- Gentest (DNA-sekvensering) ska visa patogen TTR-mutation.
- Biopsi ska visa på TTR-amyloidinlagring i vävnad. Om biopsi inte visar amyloidinlagring bör DPD-scintigrafi genomföras. Om positivt resultat på DPD-scintigrafi bör AL-amyloidos uteslutas.
- Patienter med stadium 1 eller 2 av sjukdomen, dvs med PNDscore  $\leq$  IIIb, NYHA  $\leq$  III, proBNP  $<$ 3000 pg/ml.
- Bedömning enligt Kumamoto-skalan.
- Neurofysiologisk utredning med elektroneurografi, kvantitativ sensorisk mätning (KST) och autonoma tester (RR intervall testning och SSR).
- Sedvanliga utredningsmått för kardiomyopati såsom proBNP och ultraljud av hjärta.
- Patienterna ska ha visat att de kan upprätthålla god följsamhet till behandlingen.

#### **Försämringskriterier – Tegsedi eller Onpattro kan användas då nedanstående kriterier är uppfyllda**

- Patienter i stadium 1 ska ha försämrats trots behandling med ttr-stabiliserare (Vyndaqel 20 mg). Försämring definieras som subjektivt upplevd försämring i kombination med någon/några av följande mått i en sammanvägd helhetsbedömning:
  - tydlig försämring vid neurofysiologisk undersökning.
  - Kumamoto-skalan  $>$ 4 p försämring.
  - ofrivillig viktnedgång ca 5% av kroppsvikten / mBMI-minskning med cirka 10 % (modified BMI).
  - debut av nya symtom eller tecken på ytterligare organpåverkan (undantag vid ögonamyloidos).

#### **Kriterier för uppföljning och utsättning**

Kvalitetsregistret SveATTR-registret ska användas för uppföljning.

Serum-ttr följs upp enligt följande:

Tegsedi – En minskning av serum-ttr med minst 50 % ska ha uppnåtts 10 veckor efter första injektionen av Tegsedi. Om minst 50 % minskning inte uppnåtts efter 10 veckor ska utsättning av Tegsedi övervägas.

Onpattro – En minskning av serum-ttr med minst 60 % ska ha uppnåtts tio dagar efter första infusionen av Onpattro. Om minst 60 % minskning inte uppnåtts efter 10 dagar ska utsättning av Onpattro övervägas.

Om intolerabla biverkningar uppstår som inte är åtgärdbara exempelvis infusionsrelaterade biverkningar, bör behandlingen avbrytas.



Om patient som behandlas, eller inför beslut om behandling, ger signaler om bristande följsamhet bör behandlingen avbrytas.

I övrigt gäller utsättningskriterier baserat på försämringskriterier, dvs subjektivt upplevd försämring i kombination med något/några av följande:

- försämring vid neurofysiologisk undersökning.
- Kumamoto-skalan >4 p försämring.
- ofrivillig viktning ca 5 % av kroppsvikten / mBMI-minskning med cirka 10 %.
- debut av nya symtom eller tecken på ytterligare organpåverkan (undantag vid ögonamyloidos).

## NT-rådets bedömning gällande läkemedlen

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlen baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: tillståndets svårighetsgrad, åtgärdens effektstorlek, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet.

### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Ärftlig amyloidos med polyneuropati orsakas av en mutation i genen TTR på kromosom 18 (18q12.1) som kodar för serumproteinet transtyretin (TTR). Mutationen ger inlagring av olösliga proteinkomplex (amyloid) i bland annat perifera nerver, hjärtmuskeln, ögats glaskropp och njurarna. I Sverige har cirka 90 procent av alla med sjukdomen mutationen c.148G>A (p.Val50Met). Mutationen ärvs autosomt dominant. Penetransen är låg och högst cirka 20 procent av alla som bär på mutationen har utvecklat sjukdomen vid 60 års ålder. Utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden mellan 5 och 13 år från insjuknandet.

### Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlen bedöms som måttlig till stor (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

I de pivotala studierna för både Tegsedi och Onpattro mättes neuropatisk försämring på skalan "modified Neurologic Impairment Score +7" (mNIS+7), där högre poäng innebär svårare sjukdom. Skalan är ett sammansatt mått på motorisk, sensorisk och autonom polyneuropati.

Tegsedi studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 172 patienter med ärftlig transtyretinamyloidos med polyneuropati. Patienterna randomiserades till 284 mg Tegsedi (n= 112) eller placebo (n=60) administrerat som en subkutan injektion en gång per vecka. Primära effektmått var mNIS+7 och frågeformuläret Norfolk QoL-DN (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy). En statistiskt signifikant effekt på mNIS+7 uppnåddes. Tegsedi-gruppen hade en genomsnittlig ökning med 10,5 poäng i förhållande till baslinjen, medan placebo-gruppen hade en ökning på 25,4 poäng. Behandlingsskillnad -14,9 (95% KI -22,5, -7,2) p <0,001.



Onpattro studerades i en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie med 225 patienter med en TTR-mutation och symtomatisk polyneuropati. Patienterna randomiserades till att få 300 mikrogram per kg Onpattro (n=148) eller placebo (n=77) via intravenös infusion en gång var tredje vecka. Alla patienter fick premedicinering med en kortikosteroid, paracetamol samt H1- och H2-blockerare. En statistiskt signifikant effekt på mNIS+7 uppnåddes. Onpattro-gruppen hade en genomsnittlig sänkning med 6,0 poäng i förhållande tillbaslinjen, medan placebo-gruppen hade en ökning på 28 poäng. Behandlingsskillnad -34 (95% KI -39,9, -28,1) p <0,001.

### **Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen**

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Läkemedlen har studerats i placebokontrollerade, randomiserade studier men det föreligger osäkerheter i långtidseffekter. Utifrån de data som idag finns tillgängliga, går det inte att säga att det ena läkemedlet är bättre än det andra vad gäller behandlingseffekt.

### **Förekomst av tillståndet**

Tillståndet är sällsynt på global nivå, men vanligt i vissa delar av Sverige (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Ärftlig transtyretinamyloidosis förekommer över hela världen. I Sverige är förekomsten varierande över landet med flest patienter kring Piteå och Skellefteå. Prevalensen i riket i stort är 1–2 personer per 100 000 invånare, medan motsvarande siffra för Norrbotten och Västerbotten är 50 per 100 000 invånare. Totalt finns uppskattningsvis cirka 450 personer med ärftlig transtyretinamyloidosis i Sverige.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

Läkemedelskostnaden för ett års behandling med Tegsedi uppskattas till 3,1 miljoner kronor per patient och kostnaden för Onpattro till 3,7 – 4,4 miljoner kronor per patient. Nationella förhandlingar har dock genomförts med företagen vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden till regionerna. Avtalen innebär att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir lägre än de värden som TLV redovisar. TLV:s bedömning är att kostnaden (exklusive avtal) per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med bästa möjliga omvårdnad för Tegsedi är 4,9 miljoner kronor och för Onpattro 5,7 miljoner kronor.

### **Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen**

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Kostnaden för både Tegsedi och Onpattro är mycket hög jämfört med bästa möjliga omvårdnad. TLV har bedömt osäkerheterna i den hälsoekonomiska bedömningen för Tegsedi som mycket höga och för Onpattro som höga.

### **Tidpunkter för revision av yttrandet**

Rekommendationen har uppdaterats 2020-11-30 utifrån att diflunisal inte längre är tillgängligt i samma utsträckning som tidigare. Rekommendationen ersätter yttrandet från 2020-03-20.



## Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering för Tegsedi](#)  
[EPAR \(produktresumé\) för Tegsedi](#)  
[Läkemedelsverkets monografi för Tegsedi](#)

[TLV:s hälsoekonomiska värdering för Onpattro](#)  
[EPAR \(produktresumé\) för Onpattro](#)  
[Läkemedelsverkets monografi för Onpattro](#)

[TLV:s samlade bedömning för Onpattro och Tegsedi](#)

## Länkar till mer information

Tegsedi, pivotal studie [NEURO-TTR](#)  
Onpattro, pivotal studie [APOLLO](#)

## NT-rådets expertgrupp för transtyretinamyloidosis

Medlemmar i NT-rådets expertgrupp för transtyretinamyloidosis:  
Anders Bergström, sammankallande, Norra sjukvårdsregionen  
Jonas Wixner, Norra sjukvårdsregionen  
Jorge Mejia Baranda, Norra sjukvårdsregionen  
Cecilia Fall, Norra sjukvårdsregionen  
Gustav Smith, Södra sjukvårdsregionen  
Kristin Samuelsson, Sjukvårdsregion Stockholm/Gotland

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Maria Palmetun-Ekbäck, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.