



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

NT-rådets yttrande till regionerna 2019-10-28

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

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

- att Tegsedi kan användas vid ärftlig transtyretinamyloidos hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som försämrats trots behandling med ttr-stabiliserare (diflunisal och Vyndaqel (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 initieras och utvärderas enligt NT-rådets riktlinjer framtagna i samråd med det nationella behandlingsrådet för ärftlig transtyretinamyloidos som NT-rådet tillsatt
- att inte använda Onpattro, förutom i de fall Tegsedi är kontraindicerat eller har gett upphov till allvarliga biverkningar. All insättning av Onpattro ska beslutas i samråd med det nationella behandlingsrådet.
- att, när så blir möjligt, använda kvalitetsregistret SveATTR-registret för uppföljning
- att teckna de nationellt framtagna avtalen för Vyndaqel, Tegsedi och Onpattro

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 har nationella förhandlingar genomförts med företagen som marknadsför Tegsedi, Onpattro och Vyndaqel vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaderna till regionerna. Den avtalade kostnaden för regionerna är lägre för Tegsedi än Onpattro.

På NT-rådets uppdrag har ett nationellt behandlingsråd tillsatts för att uppnå jämlik och kostnadseffektiv användning. Behandlingsrådet har fastslagit kriterier för insättning och utvärdering av behandling med Tegsedi. Generellt rekommenderas regionerna att avstå från behandling med Onpattro eftersom behandlingen inte är kostnadseffektiv. Onpattro kan endast övervägas för patienter som har kontraindikationer för Tegsedi eller när Tegsedi provats men gett njur- eller



leversvikt eller svår trombocytopeni som inte kan hanteras med dosjustering, och där inget annat behandlingsalternativ kan ges. Det nationella behandlingsrådet för ärftlig transtyretinamyloidosis beslutar tillsammans med behandlande läkare om eventuell insättning av Onpattro, samt om utvärdering och utsättning.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Tegsedi kan betraktas som kostnadseffektivt för en begränsad patientgrupp, medan användning av Onpattro endast ska övervägas i undantagsfall.

## Om läkemedlen

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

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

Båda läkemedlen gör så 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-rådet har tillsatt ett nationellt behandlingsråd som 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)
  - Vyndaquel (tafamidis)
- vid försämring
  - Diflunisal enligt försämringskriterier (se nedan)
- vid försämring
  - Tegsedi enligt försämringskriterier (se nedan)



- Vid stadium 2 (assistans krävs i samband med gång, mestadels förekommer måttlig försämring i nedre extremiteter, övre extremiteter och bål)
  - Diflunisalvid försämring
  - Tegsedi enligt försämringskriterier (se nedan)
- Vid stadium 3 (sängbunden eller rullstolsburen med muskelsvaghet, ofta förekommer rubbningar i tarm- och urinblåskontrollen)
  - Diflunisal

### Patient med enbart kardiomyopati

- Diflunisal

### Utredning av patient för diagnos och inför läkemedelsbehandling

- Gentest (DNA-sekvensering) ska visa på dokumenterad TTR-mutation.
- Biopsi ska visa på TTR-amyloidinlagring i vävnad.
- Patienter med stadium 1 eller 2 av sjukdomen, dvs med PNDscore  $\leq$  IIb, 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 hjärta
- Patienterna ska ha visat att de kunnat upprätthålla god följsamhet i behandlingen

### Försämringskriterier - Tegsedi kan användas då nedanstående kriterier är uppfyllda

- Patienter i stadium 1 eller 2 ska ha försämrats trots behandling med ttr-stabiliserare (diflunisal, Vyndaquel). 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 c:a 10% (modified BMI)
  - debut av nya symtom eller tecken på ytterligare organpåverkan (undantag vid ögonamyloidosis).

Onpattro kan endast övervägas för patienter som har kontraindikationer för Tegsedi eller när Tegsedi provats men gett njursvikt, leversvikt eller svår trombocytopeni som inte kan hanteras med dosjustering, och där inget annat behandlingsalternativ kan ges. Det nationella behandlingsrådet beslutar tillsammans med behandlande läkare om eventuell insättning av Onpattro, samt utvärdering och eventuell utsättning.

### Kriterier för uppföljning och utsättning

Kvalitetsregistret SveATTR-registret ska användas för uppföljning. Registret är under uppbyggnad vid publiceringsdatum.

Patienterna ska följas upp med avseende på polymorfi som kan orsaka bristande supprimering av ttr-produktion.

Tegsedi: En minskning av serum-ttr med minst 50 % ska ha uppnåtts 6 veckor efter första injektionen av Tegsedi. Om minst 50 % minskning ej uppnåtts efter 6 veckor bör 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 ej uppnåtts efter 10 dagar ska Onpattro sättas ut.

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 viktnedgång ca 5 % av kroppsvikten / mBMI-minskning med c:a 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 tillbaslinjen, medan placebo-gruppen hade en ökning på 25,4 poäng. Behandlingskillnad -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. Behandlingskillnad -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 transtyretinamyloidos 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 patienter per 100 000 invånare, medan motsvarande siffra för Norrbotten och Västerbotten är 50 per 100 000 invånare. Totalt finns uppskattningsvis cirka 450 patienter 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 genomförts med företagen vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden till regionerna. Den avtalade kostnaden för regionerna är lägre för Tegsedi än Onpattro. 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 Onpattro och Tegsedi 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.



## Referenser

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

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

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

## Länkar till mer information

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

## NT-rådets behandlingsråd för transtyretinamyloidosis

Medlemmar i NT-rådets behandlingsråd för transtyretinamyloidosis:  
Anders Bergström, sammankallande Norra sjukvårdsregionen  
Intissar Anan, Norra sjukvårdsregionen  
Jorge Mejia Baranda, Norra sjukvårdsregionen  
Cecilia Fall, Norra sjukvårdsregionen  
Gustav Smith, Södra sjukvårdsregionen  
Göran Solders, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, 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.