

Underlag för beslut i regionerna

Tegsedi (inotersen)

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Utvärderad indikation

Tegsedi är avsett för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidosis (hATTR, Skelleftesjukan).

Datum för expediering av underlag: 2019-04-08

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till regionerna baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Gunilla Eriksson (medicinsk utredare), Jenny Berg (hälsoekonom).

Kliniska experter: Katarzyna Liszewska, överläkare Medicin- och rehabkliniken Piteå Sjukhus och Jorge Mejia Baranda, ST-läkare Medicin- och rehabkliniken Piteå Sjukhus. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från LäkeMedelsverket.

Företag: Akcea Therapeutics UK Ltd

Diarienummer: 1392/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Ärftlig transtyretinamyloidos, Skelleftesjukan, som omfattar det som tidigare benämndes familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), är en ärftlig sjukdom som ger symptom från bland annat perifera nerver, hjärta, mag-tarmkanalen samt njurar. Det är en dödlig sjukdom, och utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden enligt Socialstyrelsen mellan 9 och 13 år från det att man insjuknar. Amyloidos innebär inlagring av olösliga proteinkomplex i kroppens vävnader medan polyneuropati innebär nedsatt funktion i perifera nerver, det vill säga nerver som inte hör till hjärnan eller ryggmärgen.
- Tegsedi (inotersen) är avsett för behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftesjukan) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2.
- TLV bedömer att tillståndets svårighetsgrad sammantaget är mycket hög.
- Inotersen är en antisensoligonukleotid, en mycket kort bit syntetiskt genetiskt material som har utformats för att fästa vid och blockera det genetiska material i cellen som ansvarar för att producera transtyretin. Detta leder till minskad produktion av transtyretin, vilket gör att bildandet av amyloider minskar och att symtomen på hATTR-amyloidos blir lindrigare.
- TLV bedömer att bästa möjliga omvårdnad är standardbehandling för patienter med hATTR amyloidos och därmed är det mest relevanta jämförelsealternativet för Tegsedi.
- Resultaten från fas 2/3-studien visar att inotersen har en statistiskt signifikant och kliniskt relevant bättre effekt avseende det primära sammansatta effektmåttet (som omfattar polyneuropati och hälsorelaterad livskvalitet) jämfört mot placebo.
- Den rekommenderade dosen av Tegsedi är 284 mg som subkutan injektion. Dosen ska administreras en gång per vecka.
- Tegsedi har i nuläget inget avtalat pris. Företaget har angett ett pris för Tegsedi på [---] kronor per spruta à 284 mg. Detta motsvarar en kostnad på omkring [-----] kronor per patient och år. Ingen administreringskostnad har antagits. Behandling med Tegsedi bör avslutas när patienter når stadium 3.
- Företagets hälsoekonomiska modell tar hänsyn till olika grader av polyneuropati. Mortalitet i modellen är skattad oberoende av sjukdomsstadierna.
- Resultatet i företagets grundscenario innebär att kostnaden är [-----] kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med bästa möjliga omvårdnad när kostnader för produktionsbortfall och informell vård tas med. När kostnader för produktionsbortfall och informell vård inte tas med är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår [-----] kronor.
- TLV anser att det föreligger mycket stora osäkerheter kring risken att drabbas av olika tillstånd som innebär sämre hälsa samt den antagna mortaliteten i den hälsoekonomiska modellen. Det föreligger även stora osäkerheter kring antaganden om följsamhet och behandlingsavbrott i klinisk praxis, vilka har en stor påverkan på resultaten. Slutligen finns även stora osäkerheter kring de använda nyttovikterna och antaganden kring kostnader. Sammantaget bedömer TLV osäkerheterna i de hälsoekonomiska analyserna för Tegsedi som mycket höga.
- TLV skattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med Tegsedi jämfört med bästa möjliga omvårdnad till omkring 4,9 miljoner kronor utan inkludering av besparingar för produktionsbortfall eller informell vård. Tegsedi antas inte påverka överlevnaden, men leder till en vinst på 1,1 kvalitetsjusterade levnadsår (diskonterat).

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Tegsedi	1
1.1	Ärftlig transtyretinamyloidosis, Skelleftesjukan	1
1.2	Läkemedlet	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi	13
2.1	Effektmått	14
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	16
3	Resultat	22
3.1	Företagets grundscenario.....	22
3.2	TLV:s grundscenario	25
3.3	Budgetpåverkan.....	28
3.4	Samlad bedömning av resultaten	28
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	29
5	Den etiska plattformen.....	29
6	Bilaga	30
7	Referenser.....	31

1 Medicinskt underlag Tegsedi

1.1 Ärftlig transtyretinamyloidos, Skelleftesjukan

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från Socialstyrelsen (1).

Sjukdom/tillstånd

Ärftlig transtyretinamyloidos, Skelleftesjukan, som omfattar det som tidigare benämndes familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), är en ärftlig sjukdom som ger symptom från bland annat perifera nerver, hjärta, mag-tarmkanalen samt njurar. Det är en dödlig sjukdom, och utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden mellan 9 och 13 år från det att man insjuknar. Amyloidos innebär inlagring av olösliga proteinkomplex (amyloider) i kroppens vävnader medan polyneuropati innebär nedsatt funktion i perifera nerver, det vill säga nerver som inte hör till hjärnan eller ryggmärgen.

Symptomen kommer i vuxen ålder, vanligen som domningar och känselbortfall i fötter och underben. Efter hand försvagas också arm- och benmuskler. En del patienter uppvisar ofrivillig viktnedgång och symptom från mag-tarmkanalen. Ibland visar dessa symptom sig tidigt i förloppet, ibland inte. Rubbningar i hjärtrytmen (arytmier) är vanliga och med tiden även hjärtsvikt. Njurarna påverkas och på sikt kan njursvikt uppkomma. En del personer får torra ögon och nedsatt syn. Sjukdomen har ett fortskridande förlopp där både snabbare och mer långsamma förlopp förekommer.

Levertransplantation kan i vissa fall stoppa sjukdomens utveckling och bör då göras tidigt. För vissa personer övervägs även hjärttransplantation.

Förekomst

Familjär amyloidos med polyneuropati förekommer över hela världen, men är vanligare i norra Sverige, norra Portugal, Brasilien och Japan. I Europa uppskattas prevalensen till 1 per 100 000 invånare. Att den i Sverige kallas för Skelleftesjukan beror på att de flesta med sjukdomen finns i trakten av Skellefteå och Piteå. Uppskattningsvis finns sjukdomen hos 1–2 personer per 100 000 invånare i hela Sverige, medan motsvarande siffra för Norrbotten och Västerbotten är 50 per 100 000 invånare. Detta motsvarar totalt cirka 350 personer i Sverige.

Orsak

Familjär amyloidos med polyneuropati orsakas av en förändring (mutation) i genen för proteinet transtyretin som huvudsakligen tillverkas i levern. I Sverige har cirka 90 procent av alla med sjukdomen mutationen c.148G>A(p.Val50Met), som gör att aminosyran¹ valin byts ut mot metionin i transtyretinmolekylen. Det finns över 120 transtyretinmutationer (TTR-mutationer) vid ärftlig transtyretinamyloidos. Symptomen varierar delvis beroende på vilken mutation man har, men även typen av amyloid har betydelse.

Ärftlighet

Mutationen ärvs autosomt dominant. Det innebär att om en av föräldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att ärva mutationen 50 procent. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.

Vid familjär amyloidos är genomslagskraften (penetransen) låg och högst cirka 20 procent av alla som bär på mutationen kan potentiellt utveckla sjukdomen vid högre ålder (över 60 år). Anledningen till detta är ännu okänd.

¹ Aminosyror är de delar som proteiner består av.

Symptom

Tidpunkten för när de första symptomen visar sig varierar från tidig vuxenålder till mycket sent i livet. I Sverige är genomsnittsåldern för de första symptomen drygt 50 år.

Familjär amyloidos med polyneuropati är en dödlig sjukdom. Utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden mellan 9 och 13 år från det att man insjuknar. Sjukdomen verkar ha ett något snabbare förlopp om man insjuknar i unga år. I vissa familjer är dock sjukdomsutvecklingen långsammare, och det finns de som lever mer än 20 år efter att symptomen visat sig. Vad detta beror på är ännu inte klarlagt.

De första symptomen är vanligtvis domningar, stickningar eller värk från fötterna (polyneuropati). En vanlig beskrivning är att det känns som att gå på kuddar. Det finns också de som till en början får hjärtrytmrubbningar (arytmier), besvär från mag-tarmkanalen, äggvita i urinen (proteinuri) eller ofrivilligt minskar i vikt.

Ärftlig transtyretinamyloidos kan delas in i olika stadier av familjär amyloidos med polyneuropati (FAP-stadier 1–3). Vid stadium 1 är gångförmågan oförändrad, mestadels förekommer lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati i nedre extremiteterna. Stadium 2 kräver assistans i samband med gång, mestadels förekommer måttlig försämring i nedre extremiteter, övre extremiteter och bål. Stadium 3 innebär säng- eller rullstolsbundenhet med muskelsvaghet, ofta förekommer rubbningar i tarm- och urinblåskontrollen. Variationer mellan de olika stadierna kan dock förekomma.

Det är vanligt att hjärtmuskeln är förtjockad på grund av inlagring av transtyretin i vävnaden (hypertrof kardiomyopati). Kardiomyopatin leder till en styvare hjärtmuskel med följden att hjärtats pumpförmåga försämras. Nedsatt pumpförmåga visar sig som ökad trötthet, nedsatt kondition, andfåddhet och ansamling av vätska i kroppen. Dödsorsaken beror vanligen på hjärtsvikt, hjärtarytmi eller infektioner.

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Tegsedi innehåller den aktiva substansen inotersen. Läkemedlet fick centralt godkännande från europeiska kommissionen den 6 juli 2018. Tegsedi är ett sär-läkemedel.

1.2.1 Indikation

Tegsedi är avsett för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR, Skelleftesjukan).

1.2.2 Verkningsmekanism

Hos patienter med hATTR cirkulerar ett defekt protein i blodet som kallas transtyretin och som lätt bryts sönder. Det sönderbrutna proteinet bildar ansamlingar av amyloid i vävnader och organ runtom i kroppen, bland annat runt nerverna, där det stör deras normala funktion.

Den aktiva substansen i Tegsedi, inotersen, är en antisensoligonukleotid, en mycket kort bit syntetiskt genetiskt material som har utformats för att fästa vid och blockera det genetiska material i cellen som ansvarar för att producera transtyretin. Detta leder till minskad produktion av transtyretin, vilket gör att bildandet av amyloider minskar och att symtomen på hATTR-amyloidos blir lindrigare.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 284 mg inotersen som subkutan injektion. Dosen ska administreras en gång per vecka. Patienterna ska informeras om att få injektionen samma veckodag varje vecka för konsekvent dosering.

Den första injektion som administreras av patienten eller vårdgivare ska ske under vägledning av lämplig hälso- och sjukvårdspersonal. Patient och/eller vårdgivare ska få utbildning i subkutan administrering av Tegsedil.

Inotersen associeras med minskat antal trombocyter, vilket kan leda till trombocytopeni. Dosen ska justeras utifrån laboratorievärden enligt information i produktresumén.

Patienter som får Tegsedil ska ta ett oralt tillskott på cirka 3 000 IE vitamin A per dag för att minska den eventuella risken för ögontoxicitet på grund av vitamin A-brist.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från Socialstyrelsen (1).

Behandling

Levertransplantation har visat sig kunna bromsa sjukdomsutvecklingen på lång sikt. Det felaktiga transtyretinet bildas till allra största delen i levern, och en levertransplantation gör att produktionen av muterat transtyretin minskar med mer än 95 procent. Däremot påverkas inte produktionen av vanligt (wild type) transtyretin, vilket kan fortsätta inlagras framförallt i hjärtat.

Vyndaqel är ett läkemedel som innehåller den verksamma substansen tafamidis. Tafamidis verkar genom att stabilisera transtyretinmolekylen, vilket minskar amyloidbildning och bromsar upp sjukdomsförloppet. Läkemedlet ges endast till personer i tidigt skede av sjukdomsförloppet (stadium 1) som inte använder gånghjälpmedel. Rekommenderad dos är 1 kapsel à 20 mg dagligen.

De smärtor som orsakas av polyneuropatin är oftast svåra och behandlas med läkemedel. De läkemedel som fungerar bäst är gabapentin, pregabalin, klonazepam (antiepileptiska läkemedel) och amitriptylin (tricykliskt antidepressivt läkemedel), men ibland behövs morfinliknande preparat, till exempel metadon.

Impotens hos män behandlas med läkemedel, men behandlingen försvåras av att den medför en ökad risk för blodtrycksfall. För kvinnor kan bland annat bäckenbottenträning förbättra den sexuella förmågan.

Förstoppning kan behandlas med olika läkemedel, men det är viktigt att vara medveten om att sjukdomen gör att förstoppningen efter ett tag övergår i diarréer. Ibland krävs behandling med antibiotika och/eller gallsaltsbindande läkemedel (kolestyramin). Tidig mättnadskänsla, illamående och kräkningar kan bero på långsam magsäckstömning. Då kan läkemedel som stimulerar magsäckstömningen, som metoklopramid och erytromycin, ha tillfällig effekt.

En pacemaker kan bli aktuell vid olika typer av hjärtrytmrubbningar. Förekomst av förmaksflimmer medför en hög risk för stroke och därför finns behov av blodförtunnande behandling. Patienter med amyloidos drabbas ofta av hjärtsvikt som i första hand behandlas med urindrivande läkemedel (t.ex. loopdiuretika och aldosteronantagonister).

Svårigheter att tömma urinblåsan kan minskas med träning. Nästa behandlingssteg är ren intermitterant kateterisering (RIK), vilket innebär att man själv tömmer urinblåsan regelbundet med en kateter som avlägsnas efter varje användning. Om detta inte fungerar kan det bli aktuellt med permanent kateter. Konsekvenserna av njursvikt kan behandlas med läkemedel och kost.

Om det finns inlagringar av amyloid i glaskroppen kan den opereras bort. Grön starr (glaukom) behandlas med läkemedel som sänker trycket i ögonen samt ibland med operation. Kortisonbehandling som ges efter levertransplantation kan leda till att grå starr (katarakt) utvecklas. Den behandlas också med operation. För torra ögon finns tårersättningsmedel och sår på hornhinnan kan behandlas med antibiotika i ögat.

Personer med sjukdomen behöver rehabiliteringsinsatser från ett team i vilket det ingår yrkeskategorier med särskild kunskap om främst neurologiska funktionsnedsättningar och deras effekter på vardagsliv och hälsa. Teamet ger stöd och behandling inom det medicinska, psykologiska, sociala och tekniska området. Insatserna består bland annat av utredning, behandling, utprovning av hjälpmedel, information om funktionsnedsättningen och samtalsstöd. De omfattar också information om samhällsstöd.

Eftersom det är viktigt att så länge som möjligt försöka behålla den motoriska funktionen i den muskulatur som inte påverkas av sjukdomen behövs regelbunden fysioterapi.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har kommit in med underlag för jämförelsealternativet bästa möjliga omvårdnad (BSC).

Bästa möjliga omvårdnad inkluderar flera godkända läkemedel för att behandla olika symptom som har beskrivits ovan. I företagets kliniska studie består bästa möjliga omvårdnad av analgetika (t.ex. paracetamol), antiepileptika (t.ex. pregabalin, gabapentin), diuretika (t.ex. furosemid) och läkemedel mot gastrointestinala symptom (t.ex. loperamid, omeprazol).

TLV:s diskussion

Bästa möjliga omvårdnad omfattar godkända läkemedel som används för att behandla symptom för alla patienter med hATTR amyloidos i klinisk vardag idag, oavsett vilket stadium patienter befinner sig i.

Vyndaqel är indicerat för behandling av transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos) hos vuxna med symptomgivande polyneuropati i stadium 1 för att fördröja perifer neurologisk försämring genom att minska amyloidbildning och därmed bromsa upp sjukdomsförloppet. TLV har efterfrågat underlag från företaget för att genomföra en scenarionanalys mot Vyndaqel för patienter i stadium 1; denna är planerad som en separat tilläggsanalys.

TLV har utöver alternativen ovan även övervägt alternativen diflunisal och Onpattro (patisiran). Diflunisal är ett antiinflammatoriskt läkemedel i tablettform som förskrivs till patienter med ärftlig transtyretinamyloidos. Diflunisal är inte ett godkänt läkemedel utan förskrivs på licens. Förskrivning av licensläkemedel kan beviljas av Läkemedelsverket för att tillgodose särskilda behov inom hälso-och sjukvården. Diflunisal är inte tillgängligt på samma sätt som de godkända och marknadsförda läkemedlen som används som del av bästa möjliga omvårdnad. Eftersom det finns viss användning av diflunisal i klinisk praxis, väljer TLV att presentera kliniska data och tillgängliga prisuppgifter i en separat tilläggsanalys.

Den aktiva substansen i Onpattro, patisiran, är en "liten interfererande RNA" (small interfering RNA, siRNA), en mycket kort bit syntetiskt genmaterial som utformats för att fästa vid och blockera det genmaterial i cellen som ansvarar för att producera transtyretin. Läkemedlet ges som intravenös infusion en gång var tredje vecka och är avsett för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR, Skelleftekjukan) (2). Onpattro godkändes i september 2018 och kan därför antas ha ingen eller mycket liten användning i nuläget. TLV publicerade en hälsoekonomisk utvärdering i december 2018.

TLV:s bedömning:

Mot bakgrund av diskussionen ovan bedömer TLV att bästa möjliga omvårdnad är standard-behandlingen för patienter med hATTR amyloidos i alla sjukdomsstadier och därmed är det mest relevanta jämförelsealternativet för Tegsedi. Eftersom Vyndaqel används för en del patienter inom stadium 1, har TLV efterfrågat underlag från företaget för att genomföra en scenarioanalys mot Vyndaqel; denna är planerad som en separat tilläggsanalys. Då det finns viss användning av diflunisal i klinisk praxis, har TLV valt att presentera kliniska data och tillgängliga prisuppgifter i en separat tilläggsanalys.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att tillståndets svårighetsgrad sammantaget är mycket hög². Detta motiveras av att tillståndet är fortskridande (progredierande) och kan leda till en mycket förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

I det kliniska studieprogrammet för inotersen (Tegsedi) ingår tre studier, en fas 1-studie, en pivotal fas 2/3-studie (NEURO-TTR) och en öppen förlängningsstudie (CS3). Nedan diskuteras den pivotala studien NEURO-TTR samt förlängningsstudien CS3 (3-5).

NEURO-TTR

Metod

I NEURO-TTR utvärderades effekt och säkerhet för inotersen. NEURO-TTR är en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie under 66 veckor (15 månader). I studien inkluderades 172 patienter med ärftlig transtyretinamyloidos med polyneuropati (hATTR-PN). Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att antingen behandlas med inotersen 284 mg administrerat som en subkutan injektion en gång per vecka eller placebo under 65 behandlingsveckor. Behandlingen i studien påbörjades med tre laddningsdoser under första veckan.

Inklusionskriterier i studien var bland annat ålder (18-82 år), dokumenterad TTR-mutation, diagnosen ärftlig transtyretinamyloidos med neuropati, NIS-skala³ 10-130. Patienter som genomgått levertransplantation eller planerade levertransplantation exkluderades från studien. Andra exklusionskriterier var bland annat patienter som hade NYHA⁴ ≥ 3 , Karnofsky performance status⁵ ≤ 50 samt förväntad överlevnad på mindre än två år.

Patienterna stratifierades efter sjukdomsstadium (stadium 1 mot stadium 2), TTR-mutation (V30M mot icke-V30M) och tidigare behandling med antingen tafamidis eller diflunisal.

De primära resultatmått var förändring från baslinjen till vecka 66 av sammansatta poäng på mNIS+7 (modifierad Neuropathy Impairment Score+7 tests) och totalpoäng på frågeformuläret Norfolk QoL-DN (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy). mNIS+7 är ett sammansatt effektmått som består av motorisk, sensorisk och autonom polyneuropati samt bedömningar av motorisk styrka, reflexer, kvantitativ sensorisk testning, nervöverledning och ortostatiskt blodtryck. Resultaten sammanfattas med en poäng som varierar från -22,3 till 346,3 poäng. En högre poäng anger förvärrad nedsättning. mNIS+7 skalan är en modifikation

² På skalan låg - medelhög- hög - mycket hög

³ NIS=Neuropathy Impairment Score 0-244. En högre poäng visar på försämring.

⁴ New York Heart Association (NYHA I-IV) definierar graden av hjärtsvikt hos en patient.

⁵ Karnofsky performance status, en skala från 1-100 för mätning av en persons förmåga att utföra vanliga aktiviteter, utvärdering av en patients framsteg efter behandling eller bedömning av en patients lämplighet för viss behandling.

av en annan vanlig neuropatiskala, NIS. Två poängs skillnad i mNIS+7 anses kliniskt relevant. Frågeformuläret Norfolk QoL-DN är patientrapporterat och omfattar områden relaterade till nervfunktion i små och stora nervfibrer, autonom nervfunktion, symptom och aktiviteter i dagliga livet. Totalpoängen kan variera från -4 till 136, där en högre poäng anger en försämring av livskvaliteten. Se bilaga 1 för beskrivning av effektmåten.

Sekundära effektmått var bland annat Norfolk QoL-DN uppdelad i underdomäner för att utvärdera livskvalitet i olika stadier (stadium 1 och stadium 2) av sjukdomen. Andra sekundära effektmått var bland annat modified body mass index (mBMI)⁶ som anger nutritionsstatus och NIS+7. Explorativa effektmått inkluderade bland annat PND⁷ samt effektmått på hjärtpåverkan som nivåer av N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP), vilket är ett mått som används vid diagnos av hjärtsvikt/kardiomyopati och som visats ha prognostiskt värde för mortalitet.

Analys av alla effektmått gjordes vid 35 och 66 veckor (8 och 15 månader).

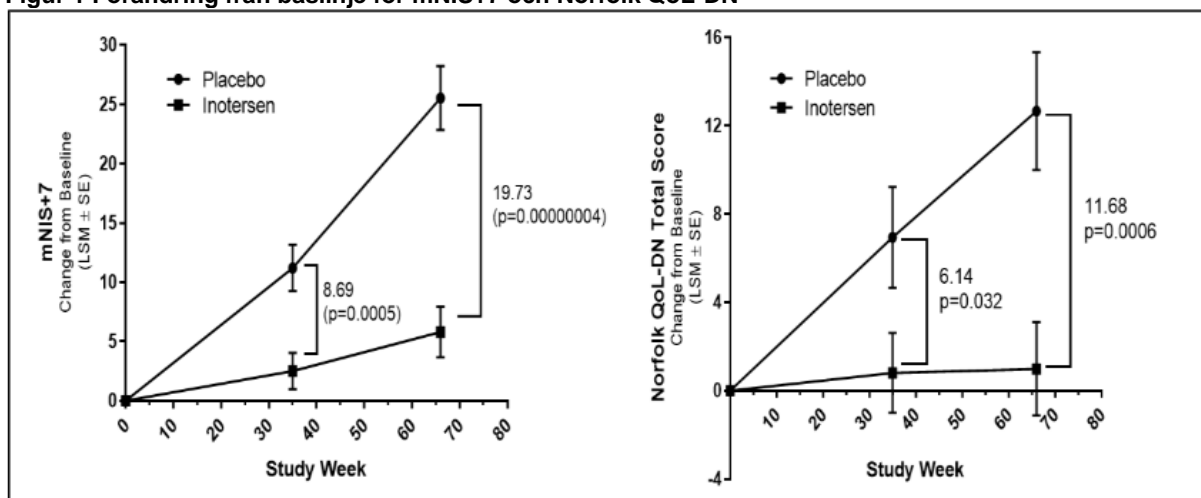
Resultat

I studien behandlades 112 patienter med inotersen och 60 patienter med placebo. Patienternas medelålder vid baslinjen var 59 år och 69 procent av patienterna var män. Totalt var 27 olika TTR-mutationer representerade och den vanligaste var V30M (52%). Vid baslinjen hade 67 procent av patienterna sjukdom i stadium 1 och 33 procent av patienterna hade sjukdom i stadium 2. Knappt 60 procent av patienterna hade tidigare fått behandling med tafamidis eller diflunisal. Alla patienter hade New York Heart Association (NYHA) klass I eller II. I den kardiella subgruppen⁸ ingick totalt 63 procent av patienterna.

Patientdemografi och baslinjeegenskaper var överlag balanserade mellan inotersengruppen och placebogruppen. I studien hade dock patienter som behandlades med inotersen en längre sjukdomsduration från tid till diagnos och tid till symptom jämfört med placebogruppen. Även andelen patienter med kardiomyopati var högre i inotersengruppen jämfört med de patienter som fick placebo (67 % vs. 55 %).

Resultaten från NEURO-TTR visar att förändringen från baslinjen av båda de primära resultatmåten, mNIS+7 och Norfolk QoL-DN, hade en statistiskt signifikant fördel för inotersenbehandling vid vecka 66 jämfört mot placebo.

Figur 1 Förändring från baslinje för mNIS+7 och Norfolk QoL-DN



⁶ mBMI= modifierat Body Mass Index multiplicerat med serumalbumin; en högre siffra anger bättre nutritionsstatus.

⁷ PND=Polyneuropathy Disability. En skala på 0-4; 0 motsvarar ingen påverkan och 4 betydande påverkan.

⁸ Kardiella subgruppen definierad som alla patienter med diagnos på ärftlig transtyretnamyloidosis med kardiomyopati vid studiestart eller vänstersidig kammarvägg tjocklek på >13 mm på ekokardiogram utan känd anamnes på ihållande hypertoni.

LSM=least squares mean; mNIS+7=modified neuropathy impairment score; Norfolk QoL-DN=Norfolk quality of life-diabetic neuropathy; SE= standard error.

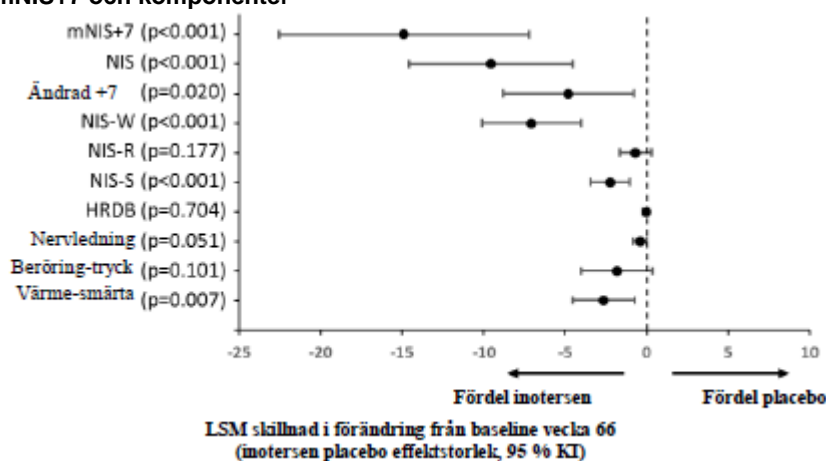
Resultaten för flera sjukdomsegenskaper som TTR-mutation, sjukdomsstadium, tidigare behandling med tafamidis eller diflunisal, och förekomst av hATTR-CM vid vecka 66 visade statistiskt signifikanta fördelar för inotersen i alla subgrupper baserat på sammansatta poäng på mNIS+7. I alla subgrupper utom i den kardiella subgruppen (CM-Echo set)⁹ visades statistiskt signifikanta fördelar jämfört mot placebo avseende Norfolk QoL-DN, se tabell 1.

Tabell 1 Subgruppsanalys av mNIS+7 och Norfolk QoL-DN

Subgrupp	mNIS+7			Norfolk QoL-DN		
	n (placebo, inotersen)	Förändring från baslinje (skillnad inotersen-placebo) LSM-skillnad (SE)	p-värde	n (placebo, inotersen)	Förändring från baslinje (skillnad inotersen-placebo) LSM-skillnad (SE)	p-värde
Vecka 66						
V30M	32, 58	-13,52, (3,795)	p<0,001	32, 58	-8,14 (3,998)	p=0,042
Icke-V30	28, 54	-19,06 (5,334)	p<0,001	27, 53	-9,87 (4,666)	p=0,034
Sjukdom i stadium 1	39, 74	-12,13 (3,838)	p=0,002	38, 73	-8,44 (3,706)	p=0,023
Sjukdom i stadium 2	21, 38	-24,79 (5,601)	p<0,001	21, 38	-11,23 (5,271)	p=0,033
Tidigare användning av stabilisatorer	33, 61	-18,04 (4,591)	p<0,001	32, 60	-9,26 (4,060)	p=0,022
Behandlingsnaiva	27, 51	-14,87 (4,377)	p<0,001	27, 51	-10,21 (4,659)	p=0,028
CM-Echo-set	33, 75	-14,94 (4,083)	p<0,001	33, 75	-7,47 (4,075)	p=0,067
Icke CM-Echo-set	27, 37	-18,79 (5,197)	p<0,001	26, 36	-11,67 (4,213)	p=0,006

Resultaten för komponenterna i mNIS+7 och domänerna i Norfolk QoL-DN sammansatta poäng överensstämmer med analysen av det primära resultatmättet, som visar fördelar vid motoriska, sensoriska och autonoma neuropatier, se figur 2.

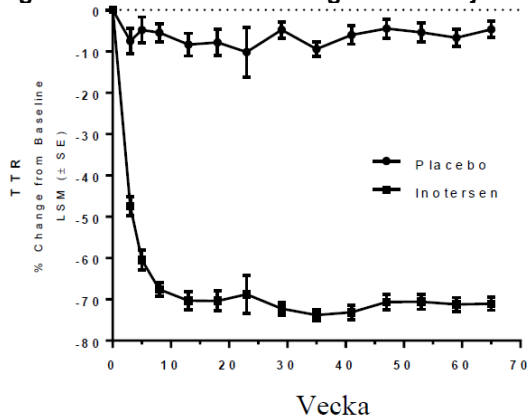
Figur 2 Skillnad i förändring av minsta kvadratmetoden (LSM) från baslinje mellan behandlingsgrupper i mNIS+7 och komponenter



⁹ CM Echo set: kriterierna för patienter med kardiomyopati var vänstersidig kammarvägg tjocklek på >13 mm på ekokardiogram utan känd anamnes på ihållande hypertoni.

I NEURO-TTR-studien observerades en minskning av cirkulerande TTR-nivåer under hela behandlingsperioden på 15 månader i inotersengruppen. Den genomsnittliga procentuella förändringen av TTR i serum från baslinjen var 68,41 till 74,03 procent under vecka 13 till vecka 65. I placebogrupperna minskade genomsnittlig TTR-koncentration i serum med 8,50 procent vid vecka tre och kvarstod därefter relativt konstant under behandlingsperioden, se figur 3.

Figur 3 Procentuell förändring från baslinjen av TTR i serum över tid



Resultaten avseende de sekundära eller explorativa effektmåten på kardiell funktion (vänsterkammarens väggtjocklek, longitudinal strain, NT-proBNP) visade att behandling med inotersen inte hade några statistiskt signifikanta fördelar efter 65 veckors behandling, varken i den totala studiepopulationen eller i den kardiella subgruppen (väggtjocklek ≥ 13 mm) jämfört med placebo. En post-hoc analys som inkluderade patienter med svårare kardiomyopati (väggtjocklek ≥ 15 mm) visade att skillnaden avseende vänsterkammarens väggtjocklek mellan inotersengruppen och placebogrupperna var statistiskt signifikant. Minskningen av väggtjocklek indikerar på tillbakagång av hjärtamyloidos. På grund av begränsad information och att parametrarna i post-hoc analysen inte var fördefinierade ska resultaten tolkas med stor försiktighet.

CS3

CS3 är en öppen pågående förlängningsstudie och syftet med studien är att utvärdera långtidseffekterna för behandling med inotersen under ytterligare 260 veckor (5 år). Patienter som avslutade NEURO-TTR-studien på ett tillfredställande sätt kunde fortsätta behandlingen med inotersen i förlängningsstudien CS3. Även de patienter som behövde minska dosen eller ändra dosintervallen med inotersen i NEURO-TTR-studien fick möjlighet att fortsätta behandling med inotersen i förlängningsstudien. De patienter som inte fullföljde behandlingen i NEURO-TTR fick också fortsätta behandling i förlängningsstudien men då krävdes ett godkännande från företaget. I förlängningsstudien utvärderades bland annat mNIS+7 och Norfolk QoL-DN.

De flesta patienterna (96%) som fullföljde NEURO-TTR valde att fortsätta behandlingen i förlängningsstudien (85 av tidigare inotersenbehandlade och 49 av tidigare placebobehandlade patienter). En interimanalys gjordes vid vecka 78 från baslinjen för CS3. Resultaten från CS3 presenteras i tabell 2.

Sekretest

Sekretess

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Av totalt 172 patienter fullföljde 81 procent behandlingen i studien. Andelen rapporterade biverkningar i NEURO-TTR var jämförbara mellan inotersengruppen och placebogruppen (99% vs. 100%). Andelen allvarliga biverkningar (serious adverse events) i inotersengruppen var 32 procent och 22 procent i placebogruppen.

Andelen patienter som avbröt behandlingen var 23 procent för patienter som behandlades med inotersen och 13,3 procent för de patienter som fick placebo. Vanligaste anledningen till att behandlingen avbröts var biverkningar (inotersen 14,2% och placebo 1,7%). Högre andel patienter i placebogruppen (5%) avbröt behandlingen på grund av sjukdomsprogression jämfört med inotersengruppen (1,8%). Det var vanligare med tillfälliga avbrott i doseringen i inotersengruppen (52,7%) än i placebogruppen (38,3%), detta berodde främst på trombocyt- eller njurvården.

Under det kliniska studieprogrammet avled totalt 10 patienter som behandlades med inotersen och ingen patient har avlidit som behandlades med placebo. Under NEURO-TTR avled fem patienter (4%) i inotersengruppen. Ett av de fem dödsfallen som inträffade i inotersengruppen ansågs orsakade av läkemedlet. Patienten avled på grund av hjärnblödning till följd av trombocytopeni. Övriga dödsfall ansågs bero på komplicerad sjukdomsprogression.

Tabell 3 Oönskade händelser i NEURO-TTR

	Inotersen, antal patienter (%)	Placebo, antal patienter (%)
Totalt antal patienter	112	60
Andel biverkningar (%)	111 (99)	60 (100)
Biverkningar som ledde till avbrytande av behandlingen	59 (52,7)	23 (38,3)
Biverkningar som ledde till studieavbrott	26 (23)	8 (13,3)
Andel allvarliga biverkningar (serious adverse events)	36 (32,1)	13 (21,7)
Andel svåra biverkningar (severe adverse events)	31 (28)	13 (22)
Dödsfall	5 (4)	0

I fas 2/3-studien NEURO-TTR observerades minskat antal trombocyter till under det normala gränsvärdet ($140 \times 10^9/l$) hos 54 procent av patienterna behandlade med inotersen och 13 procent av patienterna behandlade med placebo. Minskningar till under $100 \times 10^9/l$ observerades hos 23 procent av patienterna behandlade med inotersen och 2 procent av patienterna som fick placebo. Hos 10,7 procent av patienterna som behandlades med inotersen observerades trombocytantal på $<75 \times 10^9/l$. Tre (3 %) patienter utvecklade trombocytantal $<25 \times 10^9/l$ och en av dessa patienter drabbades av en dödlig hjärnblödning.

I NEURO-TTR drabbades 21 procent av inotersenbehandlade patienter jämfört med 10 procent av de placebobehandlade patienterna av försämrad njurfunktion. Tre fall av glomerulonefrit (inflammation i njurens glomeruli) rapporterades för patienter som behandlades med inotersen.

I studien fick dubbelt så många patienter i inotersengruppen förhöjda levervärden jämfört med placebogrupperna (12,5% vs. 6,7%).

Behandling med inotersen är förknippat med minskat antal trombocyter. Därför ska trombocytantal kontrolleras varannan vecka under behandling med inotersen och åtta veckor efter utsättning av behandling. Eftersom glomerulonefrit och försämring av njurfunktion har uppkommit vid behandling med inotersen, ska njurvärden ska kontrolleras var 3:e månad eller oftare om så behövs. Kontroller ska även utföras efter avslutad behandling. Leverenzymerna ska kontrolleras fyra månader efter insättning av behandling med inotersen och därefter årligen eller oftare för att upptäcka fall av nedsatt leverfunktion.

Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner på injektionsstället (inotersen 50,9% och placebo 6,7%). Andra vanliga biverkningar var illamående (inotersen 31,3% och placebo 11,7%), anemi (inotersen 13,4% och placebo 3,3%), huvudvärk (inotersen 23,2% och placebo 11,7%), feber (inotersen 19,6% och placebo 8,3%), perifert ödem (inotersen 18,8% och placebo 10%), frossa (inotersen 17,9% och placebo 3,3%), kräkningar (inotersen 15,2% och placebo 5,0%), trombocytopeni (inotersen 13,4% och placebo 1,7%) och minskat trombocytantal (inotersen 10,7% och placebo 0%).

Biverkningar som var associerade med reaktioner vid injektionsstället inkluderade smärta vid injektionsstället, erytem, klåda, svullnad, utslag, förhårdnad, blåmärken och blödning.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att fas 2/3-studien NEURO-TTR är adekvat kontrollerad. De patienter som behandlades med inotersen bedömdes ha en allvarligare sjukdom jämfört med de patienter som fick placebo. Bland annat var andelen patienter med kardiomyopati högre för de inotersenbehandlade patienterna. Det kan förklara varför flera dödsfall inträffade i inotersengruppen jämfört mot placebogrupperna, där ingen patient avled. Ett av dödsfallen ansågs orsakat av inotersen.

Inotersen har visat statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta effektfördelar för det primära sammansatta effektmåttet jämfört mot placebo. Behandling med inotersen visade däremot inga statistiskt signifikanta resultat i den totala studiepopulationen eller i den kardiella subgruppen jämfört med placebo avseende kardiell funktion.

I samband med behandling med inotersen krävs regelbundna provtagningar för att följa trombocytantal, njurfunktion och levervärden. Även om noggrann monitorering utförs kan den medicinska situationen ändras snabbt, vilket gör att det kvarstår en risk för allvarliga biverkningar.

NEURO-TTR visar bibehållen effekt av inotersen över studiens 15 månader. [-----
-----]

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att resultaten från NEURO-TTR visar att inotersen har en statistiskt signifikant och kliniskt relevant bättre effekt avseende det primära sammansatta effektmåttet jämfört mot placebo.

2 Hälsoekonomi

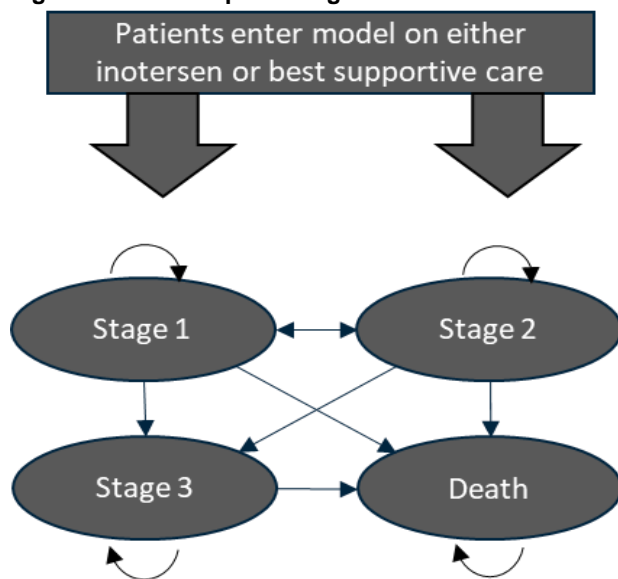
Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell som jämför Tegsedi utöver bästa möjliga omvårdnad (BSC) med endast BSC. Effektdata har baserats på NEURO-TTR.

Företagets hälsoekonomiska modell är en så kallad Markovmodell. Totalt består modellen av fyra hälsotillstånd som definierats utifrån Coutinho-stadier ((6); motsvarar FAP stadier), vilket omfattar både perifer och autonom¹⁰ neuropati:

- Stadium 1: patienter kan gå utan assistans;
- Stadium 2: patienter behöver assistans för att gå;
- Stadium 3: patienter behöver en rullstol eller är sängbundna;
- Död.

Modellen har en cykellängd på fyra veckor. Den korta cykellängden baserar företaget på att trombocytantal bör testas varannan vecka samt urin- och njurfunktion var tolfte vecka. Medelåldern vid behandlingsstart är 59 år, vilket motsvarar medelåldern vid början av NEURO-TTR. Vid behandlingsstart antas [----] procent av patienterna vara i stadium 1 och övriga i stadium 2. När patienter når stadium 3 avslutas behandling med Tegsedi i modellen. Patienterna följs under en livstidshorisont. Följande figur illustrerar strukturen på företagets modell.

Figur 4 Strukturen på företagets hälsoekonomiska modell



Note: The cycle length is 4 weeks.

TLV:s bedömning:

TLV noterar att användningen av relativt få hälsotillstånd kan leda till att sjukdomens förlopp inte kan fångas i tillräckligt stor detalj. Mot bakgrund av antaganden om olika kostnader för samma hälsotillstånd som företaget senare introducerar i modellen (se avsnitt 2.2.2) anser TLV att företagets modell inte möjliggör tillräckligt nyanserade analyser av behandlingseffekter.

¹⁰ Autonom neuropati påverkar nerver som inte kan kontrolleras med viljan.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Övergångssannolikheter

Totalpoäng på Norfolk QoL-DN från NEURO-TTR har använts för att skatta övergångssannolikheterna mellan Coutinho-stadier. Som stöd för detta anger företaget att livskvalitetsmålet validerats som markör av sjukdomens livskvalitetspåverkan hos patienter med hATTR-PN, utifrån en tvärsnittsstudie av 61 patienter med V30M mutationen och 16 friska frivilliga i Portugal (7). Eftersom det saknas publicerade studier kring gränsvärden på Norfolk QoL-DN för patienter med hATTR-PN, har företaget utgått ifrån värdena som användes av ett annat företag i deras ansökan för Vyndaquel till NICE, där värdena var baserade på det internationella THAOS-registret (8), se följande tabell.

Tabell 4 Gränsvärden för totalpoäng Norfolk QoL-DN per Coutinho-stadium

Coutinho-stadium	Totalpoäng Norfolk QoL-DN poäng
Stadium 1	2,6
Stadium 2	54
Stadium 3	91
Maximal totalpoäng	135

Separata övergångssannolikheter beräknades för tidsperioderna 0-35 veckor och 35-66 veckor per behandlingsarm i studien, och räknades om till 4-veckorsintervall. Extrapoleringen efter studiens slut baserades på data för 35-66 veckor, eftersom effekten visade sig vara större ju längre patienter står på behandling. Patienter kan förbättras från stadium 2 till stadium 1. För BSC kan detta endast ske under de första 66 veckorna, eftersom företagets kliniska experter ansåg det mycket osannolikt att patienter på BSC kan uppleva en förbättring i livskvalitet efter denna period. I stadium 3 antas att ingen förbättring är möjlig. När patienter avslutar behandling övergår de till BSC-armen. Följande tabell visar övergångssannolikheterna för de olika tidsperioderna per behandlingsarm.

Tabell 5 Övergångssannolikheter mellan olika stadier i modellen

Andel patienter	Veckor 0-35		Veckor 35-66	
	Tegsedi	BSC	Tegsedi	BSC
Stadium 1 till 1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
1 till 2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
1 till 3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Stadium 2 till 1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
2 till 2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
2 till 3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Mortalitet

Eftersom företaget inte kunde identifiera mortalitetsdata för olika Coutinho-stadier användes en studie för 78 patienter med hATTR, uppdelad i V30M och icke-V30M-mutationer (9). Data omfattade 52 patienter med T60A-mutation från Storbritannien och Kanada samt 26 patienter från ett separat data set med V30M-mutation från Sverige. Medianåldern i den publicerade studien var 63 år, vilket även var fallet i NEURO-TTR. Företaget viktade resultaten med andelen patienter med V30M-mutation från NEURO-TTR (51,7 procent).

Kaplan-Meier data för överlevnad från diagnos användes för att skatta en överlevnadsfunktion som möjliggör extrapolering efter studiens slut. Olika funktioner testades och en Weibullfunktion valdes baserat på statistisk passform och kliniskt plausibla predikteringar. I en scenarionanalys är det möjligt att applicera en riskkvot till mortalitetsdata för normalbefolkningen. Eftersom mortaliteten antas vara oberoende av sjukdomsstadium, påverkar behandling med Tegsedi inte överlevnaden.

TLV:s bedömning:

TLV anser att översättning av livskvalitet i studien till Coutinho-stadier innebär en osäkerhet, och noterar att det endast finns begränsat underlag kring gränsvärdena. Övergångssannolikheterna är i sin tur beräknade på delvis små patientunderlag, vilket leder till en mycket hög osäkerhet.

TLV bedömer också att det föreligger mycket hög osäkerhet kring underlaget för mortalitet oberoende av sjukdomsstadium.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet**Nyttovikter beroende på hälsotillstånd**

Företaget har genomfört en litteratursökning för att identifiera relevanta källor för nyttovikterna i modellen. Endast en studie rapporterade livskvalitet per Coutinho-stadium; den finns endast tillgänglig i posterformat (10). Studien fokuserar på 93 patienter från Brasilien i det internationella THAOS-registret, där 55 patienter befann sig i stadium 1, 15 patienter i stadium 2 och 8 patienter i stadium 3. De rapporterade nyttovikterna härleddes från det generiska livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-3L via en brasiliansk tariff (11). De rapporterade nyttovikterna för patienter med respektive utan V30M-mutation användes som ett viktat genomsnitt i företags modell.

Analys av data från NEURO-TTR visade att patienters livskvalitet mätt med Norfolk QoL-DN förbättrades av behandling med Tegsedi, medan den försämrades med BSC. Förändringar inom sjukdomsstadier ansågs även möjliga av företags experter. I modellen applicerades därför en nyttovinster på [-----] per cykel för patienter som får Tegsedi (motsvarande [-----] per år) och en nyttoförlust på [-----] per cykel för patienter som får BSC (motsvarande [-----] per år). [-----]

[-----] I modellen appliceras dessutom nedre och övre gränsvärden till de predicerade nyttovikterna per sjukdomsstadium och behandlingsarm, motsvarande medelvärdet i nästa stadium. Ett övre gränsvärde på [---] antogs i stadium 1 utifrån nyttovikter i normalpopulationen. Följande tabell visar gränsvärdena och företags räkneexempel för nyttovikterna efter 10 cykler.

Tabell 6 Nyttovikter per sjukdomsstadium, inklusive applicerade gränsvärden och exempel

Sjukdomsstadium	Nyttovikt	Maximum	Minimum	Tegsedi - Nyttovikter efter 10 cykler i stadium	BSC - Nyttovikter efter 10 cykler i stadium
Stadium 1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Stadium 2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Stadium 3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Företaget har inte inkluderat nyttoförluster för behandlingsrelaterade biverkningar i modellen. Detta förklarar företaget med att de flesta observerade biverkningarna i studien var av mild till måttlig svårighetsgrad och att många motsvarar symptom av själva sjukdomen, som illamående, kräkningar och anemi. Andra risker relaterade till behandlingen, som trombocytopeni och nedsatt njurfunktion, sägs hanteras genom monitorering enligt produktresumén.

Nyttoförlust vårdgivare

Företaget inkluderar nyttoförluster för anhöriga vårdgivare i sitt grundscenario. Företaget har låtit genomföra en studie bland vårdgivare till patienter med hATTR, vilken omfattar data kring deras livskvalitet och antalet timmar av given vård (opublicerad rapport). [-----]

[-----] Nyttoförlusterna visas i nedanstående tabell.

Tabell 7 Nyttoförlust och antal timmar för vårdgivare per sjukdomsstadium

	Nyttoförlust	Antal vårdtimmar per patient och dag	Antal vårdtimmar per patient och vecka	Antal vårdgivare	Total nyttoförlust
Stadium 1	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Stadium 2	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Stadium 3	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

Nyttovikterna per sjukdomsstadium baseras på en liten subgrupp av patienter från Brasilien som är del av ett internationellt register. Postern innehåller mycket begränsad information om subgruppen, så det går inte att uttala sig om relevansen för svenska patienter. Nyttovikterna baseras på en relativt ny tariff från Brasilien. Jämfört med den brittiska tariffen av Dolan (12) har en studie bland patienter med multipel skleros visat att den brasilianska tariffen tenderar att resultera i högre nyttovikter än den brittiska tariffen, särskilt när nyttovikterna är lägre än 0,5 (13). Detta medför svårigheter att jämföra resultaten från olika utvärderingar.

Företaget har genomfört en känslighetsanalys där den brittiska tariffen av Dolan appliceras till de hälsotillstånd som ligger närmast de publicerade brasilianska nyttovikterna per sjukdomsstadium. Känslighetsanalysen visar att jämfört med den brittiska tariffen ger den brasilianska tariffen lägre nyttovikter för patienter i friskare hälsotillstånd, medan nyttovikterna är högre för patienter i svårare hälsotillstånd.

Eftersom Coutinho-stadierna endast innehåller tre kategorier är det möjligt att patienter som får Tegsedi upplever en förbättring i sin livskvalitet inom ett stadium, medan patienter som endast får symptomlindrande behandling upplever en försämring i samma stadium. Detta kan ses som rimligt utifrån sjukdomens påverkan på olika kroppsfunktioner, där gradvisa försämringar respektive förbättringar inte nödvändigtvis speglas direkt i en förändring av Coutinho-stadium, utan kan påverka andra dimensioner av hälsa.

Däremot är själva metoden som företaget använt sig av för att skatta dessa förändringar i nyttovikter behäftad med flera osäkerheter. Företaget har använt sig av analyser som gjordes för Vyndaqel, vilket är avsett för en mindre patientgrupp. I utvärderingen av ansökan för Vyndaqel noterade NICE att mappningen från totalpoängen med Norfolk QoL-DN till EQ-5D inte är validerad, vilket medför osäkerheter kring resultaten. Dessutom innebär implementeringen av förändringen inom sjukdomsstadier i modellen att det inte är möjligt att följa beräkningarna över tid.

TLV:s bedömning:

TLV noterar att det inte går att uttala sig om relevansen av nyttovikterna för svenska patienter, då det inte finns tillräcklig information om patientkaraktäristika i underlaget.

TLV bedömer att det föreligger en mycket hög osäkerhet kring förbättringen respektive försämringen av nyttovikter inom sjukdomsstadier, eftersom mappningen från Norfolk QoL-DN inte är validerad och det inte går att följa beräkningarna över tid.

TLV inkluderar nyttoförluster av vårdgivare i en känslighetsanalys.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande**2.2.1 Kostnader för läkemedlet**

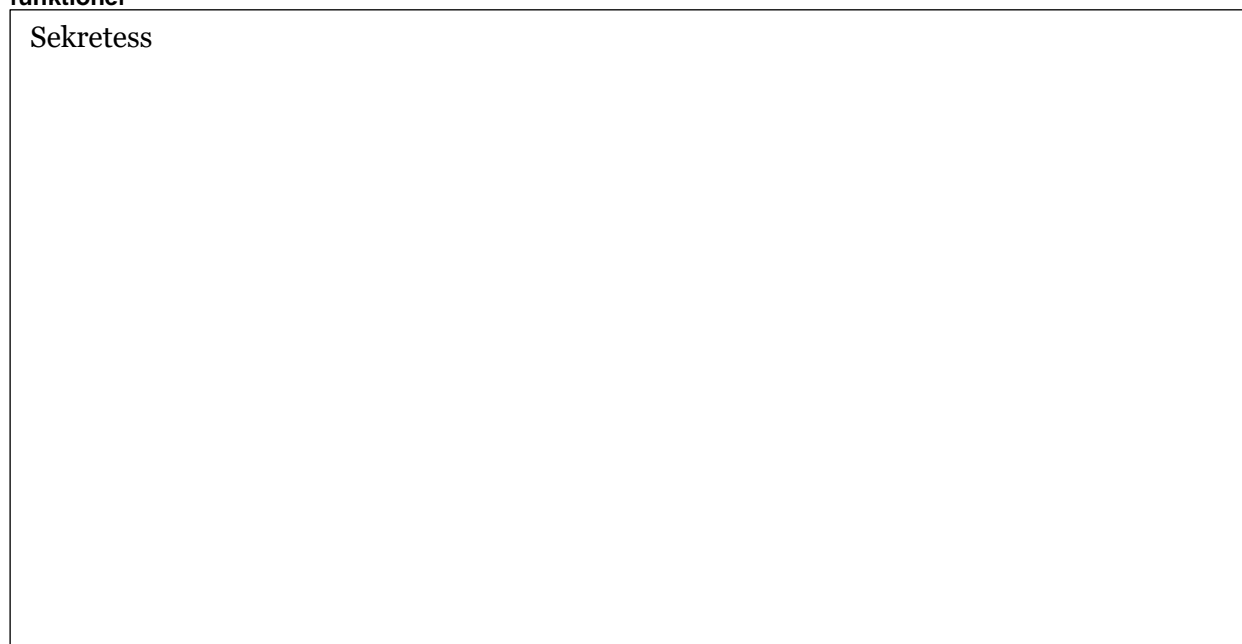
Då Tegsedi inte blivit upphandlat av regionerna än, har företaget angett ett pris för Tegsedi på [-----] kronor per spruta à 284 mg. Den rekommenderade dosen är 284 mg Tegsedi en gång per vecka. Detta motsvarar en kostnad på [-----] kronor per 4-veckorscykel, och omkring [-----] kronor per år. Läkemedlet ges subkutant; efter träning kan patienter eller vårdgivare

administrera läkemedlet själv. Därför har ingen administreringskostnad antagits. Som tillägg till Tegsedi har företaget inkluderat en kostnad på 10 kronor per fyra veckor för tillskott av vitamin A i form av betakaroten.

Företaget inkluderar följsamhet till behandlingen (compliance) i sina hälsoekonomiska beräkningar för att fånga att inte alla patienter i studien tog varje avsedd dos av Tegsedi. Baserat på studien har andelen tagna doser skattats till [--] procent för Tegsedi. Kostnaden har reducerats med motsvarande [--] procent, medan behandlingseffekten inte påverkas. Företaget menar att behandlingseffekten från studien redan speglar att vissa patienter inte fick alla doser av läkemedlet.

Företaget inkluderar även behandlingsavbrott (discontinuation) i sin hälsoekonomiska modell. Detta har skattats baserat på den kliniska studien och extrapolerats över tid med hjälp av en exponentialfunktion, som överlag visade den bästa statistiska passformen till de observerade data. Följande figur visar formen för olika extrapoleringsfunktioner.

Figur 5 Behandlingsavbrott från NEURO-TTR och NEURO-TTR Extension (CS3) med olika extrapoleringsfunktioner



TLV:s diskussion

Företaget anför att behandlingseffekten från studien speglar att vissa patienter inte fick alla doser av läkemedlet. Eftersom lägre följsamhet i företagets modell leder till en motsvarande reduktion av läkemedelskostnaden, med bibehållen effekt, har antaganden kring följsamhet till behandlingen mycket stor påverkan på resultaten. Företaget har utgått ifrån observerade studiedata både för effekten och antalet tagna doser.

Företagets skattning av behandlingsavbrott över tid har baserats på statistisk passform under studien. Den använda exponentialfunktionen bygger på ett antagande om att sannolikheten för behandlingsavbrott vid varje tillfälle är konstant, det vill säga oavsett hur länge en patient stått på behandling. TLV anser att detta inte är ett sannolikt antagande. En av TLV:s experter hänvisar till att riskerna för komplikationer med Tegsedi redan är kända när behandlingen kommer att ske i klinisk praxis, och att patienterna kommer att vara mer selekterade än i den kliniska studien. Detta skulle kunna leda till en lägre risk för behandlingsavbrott i klinisk praxis. En av TLV:s experter påpekar också att även om det görs en individuell bedömning av risk och nytta före behandling med Tegsedi, kan den medicinska situationen snabbt ändras, vilket skulle kunna göra det omöjligt att fortsätta behandlingen.

Sammantaget och mot bakgrund av de kända komplikationsriskerna och monitoreringskraven bedömer TLV en extrapoleringsfunktion som bygger på en något avtagande sannolikhet för behandlingsavbrott över tid som mer rimlig. Detta resonemang anføres även i NICE:s första utvärdering av Tegsedi (14), där en log-logistisk extrapoleringsfunktion ansågs som en plausibel skattning. Denna bedömning delas av TLV:s expert. Valet av extrapoleringsfunktion har en måttlig påverkan på resultaten, där företagets val ger en lägre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår än de andra alternativen. Utifrån de visade extrapoleringsfunktionerna och faktorerna ovan har TLV valt en log-logistisk funktion för sitt grundscenario.

TLV anser att man kan förvänta sig att behovet av att glesa ut doseringen på grund av möjliga komplikationer också är lägre i klinisk praxis än i den kliniska studien, eftersom patienter med riskfaktorer sannolikt inte kommer att bli aktuella för behandling. Detta skulle tala för en ökad följsamhet.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer företagets antaganden kring följsamhet till behandling som osäkra. Mot bakgrund av kontraindikationerna och monitoreringskraven kan följsamheten i klinisk praxis förväntas vara bättre än den som observerats i den kliniska studien, vilket leder till en ökad kostnad för behandlingen.

TLV anser att skattningen av behandlingsavbrott är behäftad med hög osäkerhet. Valet av statistisk funktion påverkar resultaten i måttlig grad. TLV har valt en extrapoleringsfunktion som tillåter en avtagande sannolikhet för behandlingsavbrott över tid.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Monitoreringskostnader

Monitoreringskostnader för Tegsedi enligt produktresumén har baserats på prislistan från 2018 för klinisk kemi från Region Skåne. Frekvensen (som utgör ett minimikrav) och kostnaden för testerna visas i följande tabell.

Tabell 8 Monitoreringskostnader för Tegsedi

Test	Frekvens	Kostnad (kronor)
Trombocytantal	Var 2:a vecka	10
eGFR	Var 3:e månad	26
UPCR	Var 3:e månad	137
Leverenzymmer	Varje år	55
Blodprov	Vid varje testillfälle	79

eGFR=skattad glomerulär filtrationshastighet, UPCR= kvot urinprotein till kreatinin

Som för livskvaliteten argumenterar företaget att biverkningarna med Tegsedi i den kliniska studien störstadsels var milda till måttliga, och att den absoluta frekvensen för allvarliga biverkningar (serious adverse events) var lägre än 5 procent. De primära säkerhetsriskerna i form av trombocytopeni och nedsatt njurfunktion antas hanteras genom den utökade monitoreringen av Tegsedi enligt produktresumén. Därför har inga biverkningar inkluderats i den hälsoekonomiska modellen.

TLV:s diskussion

TLV anser att även om monitoreringskraven är avsedda för att identifiera risken av trombocytopeni och nedsatt njurfunktion, kvarstår en viss risk för allvarliga biverkningar vid behandling med Tegsedi. Även vid noggrann monitorering kan den medicinska situation förändras snabbt och biverkningar uppstå.

Kostnader per hälsotillstånd

Kostnader i de olika hälsotillstånden har företaget baserat på [-----]

-----]

Utöver de återkommande kostnaderna per hälsotillstånd har företaget antagit en engångskostnad när patienter progredierar till stadium 2 respektive stadium 3, [-----]

-----]

[-----] har företaget antagit att patienter som får Tegsedi har [--] procent lägre kostnader (ej inkluderande själva läkemedelskostnaden) än patienter som får BSC; detta antagande görs i alla sjukdomsstadier. Företaget anger att resursförbrukningen förväntas sjunka för patienter inom varje stadium som får Tegsedi jämfört med patienter i samma stadium som får BSC, eftersom de förra progredierar långsammare inom stadiet. [-----]
-----] De direkta kostnaderna som företaget inkluderat i sin modell redovisas i nedanstående tabell.

Tabell 9 Direkta kostnader i modellen (kronor)

Typ av kostnad och sjukdomsstadium	Kostnad med Tegsedi	Kostnad med BSC
Per cykel		
Stadium 1	[-----]	[-----]
Stadium 2	[-----]	[-----]
Stadium 3	[-----]	[-----]
Engångskostnad		
Stadium 2	[-----]	[-----]
Stadium 3	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

På TLV:s förfrågan har företaget kommit in med ett resonemang kring överförbarheten av resursförbrukningen för sjukdomen i Storbritannien till svenska förhållanden. Företaget har för detta kontaktat två svenska experter, som såg antagandena som acceptabla. Experterna noterade att bästa möjliga omvårdnad skiljer sig åt mellan Storbritannien och Sverige, eftersom Vyndaqel och diflunisal inte används i Storbritannien. Detta förväntades inte ha någon större påverkan på resultaten. Experterna noterade också att mutationerna av sjukdomen skiljer sig åt mellan de två länderna, där V30M-mutationen är vanligast i Sverige, medan T60A-mutationen är vanligast i Storbritannien. Ifall detta innebär olika nivåer eller typer av resursförbrukning skulle detta kunna påverka resultaten.

TLV anser inte att antagandet om en [--] procents reduktion av resursförbrukningen inom varje hälsotillstånd beroende på behandling är tillräckligt väl underbyggt. På TLV:s förfrågan ställde företaget även en fråga angående detta till sina två svenska experter. Dessa menade att en reduktion i resursförbrukningen med Tegsedi per sjukdomsstadium troligtvis skulle vara

lägre i Sverige än i Storbritannien, eftersom Vyndaqel och diflunisal inte används i Storbritannien. Företaget ansåg dock att de brittiska data skulle kunna vara rimliga, men höll med om att det finns osäkerhet kring detta antagande. Därför presenterade företaget ett antal scenarioanalyser där reduktionen varierar mellan 0 % och 100 %. Detta har en stor påverkan på resultaten.

TLV:s bedömning:

TLV anser att bristen på data kring resursförbrukningen i allmänhet och i Sverige i synnerhet är en svaghet i ansökan. Skattningarna är baserade på omräknade data från en annan ansökan och översättning till svenska kronor.

TLV anser vidare att antagandet om lägre kostnader vid behandling inte är tillräckligt väl underbyggt, och att den skattade reduktionen saknar extern validitet. TLV antar därför ingen skillnad i kostnader för samma hälsotillstånd vid olika behandlingar.

Kostnader för biverkningar vid behandling med Tegsedi är inte inkluderade i modellen, vilket troligtvis innebär en underskattning av kostnaderna relaterade till behandlingen.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Baserat på en studie bland vårdgivare till patienter med hATTR (ej publicerad) har företaget kostnadssatt antalet timmar av informell vård med en genomsnittlig lönekostnad på 215 kronor per timme från Statistiska Centralbyrån. Som för de direkta medicinska kostnaderna har företaget antagit att patienter som får Tegsedi har en [--] procent lägre kostnad per sjukdomsstadium jämfört med BSC.

Tabell 10 Kostnader för informell vård i modellen (kronor)

Sjukdomsstadium	Kostnad med Tegsedi	Kostnad med BSC
Stadium 1 (per cykel)	[-----]	[-----]
Stadium 2 (per cykel)	[-----]	[-----]
Stadium 3 (per cykel)	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

Företaget har kostnadssatt informell vård som förlorad arbetstid, men inkluderat det bland direkta kostnader. Den underliggande studien inkluderade [--] vårdgivare, varav endast [----] arbetade deltid eller heltid, medan [----] var pensionerade. Därmed kan företagets beräkningar på sätt och vis tolkas som att de antagit att avlönad personal (med genomsnittslön) skulle utföra uppgifterna om inte de anhöriga gjorde det. Inklusion av informell vård har en stor påverkan på resultaten.

TLV:s bedömning:

TLV har med kostnader för informell vård i en känslighetsanalys. Som för de andra kostnaderna antar TLV ingen skillnad i kostnader för samma hälsotillstånd vid olika behandlingar.

2.2.4 Indirekta kostnader

Företagets grundscenario omfattar kostnader på grund av produktionsbortfall för patienter upp till 64 år. Kostnaderna baseras på en svensk kohortstudie av patienter med multipel skleros, där kostnader presenterades per stadier enligt Expanded Disability Status Scale (EDSS) (17). Företaget anser att kategorierna ungefär motsvarar Coutinho-stadierna för hATTR. Kostnaderna har inflaterats till 2018 med konsumentprisindex. Som för de andra kostnaderna har företaget antagit att patienter som får Tegsedi har en [--] procent lägre kostnad per sjukdomsstadium jämfört med BSC.

Tabell 11 Indirekta kostnader i modellen (kronor)

Sjukdomsstadium	Kostnad med Tegsedi	Kostnad med BSC
Stadium 1 (per cykel)	[-----]	[-----]
Stadium 2 (per cykel)	[-----]	[-----]
Stadium 3 (per cykel)	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning:

TLV noterar att företaget inte har beskrivit jämförbarheten mellan sjukdomsstadierna för hATTR och multipel skleros när det har använt indirekta kostnader för den senare sjukdomen i sitt underlag. Även om det kan finnas vissa likheter mellan sjukdomarna leder antagandet till osäkerhet i resultaten.

TLV inkluderar de indirekta kostnaderna i en känslighetsanalys.

3 Resultat

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir omkring 4,9 miljoner kronor med direkta kostnader enligt TLV:s bedömning.

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

Företaget har gjort följande antaganden i sitt grundscenari:

- Tidshorizonten är över en livstid (medelålder vid behandlingsstart är 59 år);
- Behandling med Tegsedi sker i sjukdomsstadier 1 och 2;
- Läkemedelskostnaden för Tegsedi är [-----] kronor per subkutan spruta. Ingen administreringskostnad har antagits;
- Andelen tagna doser för Tegsedi har skattats till [--] %;
- Behandlingsavbrott har extrapolerats med hjälp av en exponentialfunktion;
- Patienter som får Tegsedi har [--] % lägre kostnader än patienter som får BSC exklusive läkemedelskostnader, oberoende av sjukdomsstadium. Denna reduktion antas också för engångskostnader vid progression;
- Företagets grundscenari omfattar kostnader på grund av produktionsbortfall för patienter i alla sjukdomsstadier samt kostnader för informell vård;
- Nyttovikterna är framräknande med den brasilianska tariffen för EQ-5D;
- Företaget har inkluderat nyttoförluster för vårdgivare av patienter i alla stadier; [-----
-----]

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Företaget uppskattar i sitt grundscenari en kostnad på [-----] kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår när kostnader för produktionsbortfall och informell vård tas med i beräkningen. Med kostnader för informell vård och utan produktionsbortfall för patienterna är resultatet [-----] kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Med endast direkta kostnader är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår [-----] kronor. Tegsedi antas inte påverka överlevnaden, men leder till en vinst på [--] kvalitetsjusterade levnadsår (diskonterat). Resultaten redovisas i nedanstående tabell.

Tabell 12 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat med 3 % per år där inte annat anges

	Tegsed	Endast standardbehandling	Ökning/ minskning
<i>Läkemedelskostnad</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Monitoreringskostnader</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Informell vård</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<i>Indirekta kostnader</i>	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, direkta	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY för Tegsed (med indirekta kostnader och informell vård)			[-----]
Kostnad per vunnet QALY för Tegsed (utan indirekta kostnader, med informell vård)			[-----]
Kostnad per vunnet QALY för Tegsed (utan indirekta kostnader och informell vård)			[-----]

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Följande figur visar resultaten av företagets känslighetsanalyser för de 15 parametrar som har störst påverkan på resultatet (inklusive indirekta kostnader och informell vård). Ingångsvärdena i modellen varierades med 5 procent. Antaganden kring följsamhet till behandling med Tegsed har den enskilt största påverkan på resultaten.

Figur 6 Tornado-diagram med kostnaden (kronor) per kvalitetsjusterat levnadsår i 15 känslighetsanalyser med störst påverkan på resultaten (inklusive indirekta kostnader och kostnader för informell vård)



Förutom känslighetsanalyserna kring olika parametrar har företaget även genomfört scenarioanalyser kring diskonteringsräntor och parametriska fördelningar för mortalitet och behandlingsavbrott. Urvalet av olika antaganden kring fördelningar för behandlingsavbrott är begränsat och har relativt liten påverkan på resultaten. Resultaten förändras när olika antaganden görs för en ökad mortalitetsrisk gentemot normalbefolkningen.

På TLV:s förfrågan har företaget även kommit in med ytterligare analyser kring kostnadsantaganden och nyttovikter. Framför allt antagandet om reduktion av kostnader per hälsotillstånd med Tegsedi har en stor påverkan på resultaten.

Tabell 13 Resultat i företagens scenarioanalyser, med indirekta kostnader och informell vård

Scenarioanalyser	Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad/ QALY
<i>Företagets grundscenario</i>	[-----]	[-----]	[-----]
<u>Diskonteringsränta</u>			
Kostnader och effekter 0%	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader och effekter 5%	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader 3%, effekter 0%	[-----]	[-----]	[-----]
<u>Extrapolering behandlingsavbrott</u>			
Weibull (istället för exponentiell)	[-----]	[-----]	[-----]
NEURO-TTR data (exponentiell) utan Extension	[-----]	[-----]	[-----]
<u>Mortalitet jämfört med normalbefolkning (istället för skattning från litteraturen)</u>			
Hasardkvot = [---]	[-----]	[-----]	[-----]
Hasardkvot = [---]	[-----]	[-----]	[-----]
Hasardkvot = [---]	[-----]	[-----]	[-----]
<u>Kostnadsreduktion per hälsotillstånd vid behandling med Tegsedi</u>			
100%	[-----]	[-----]	[-----]
75%	[-----]	[-----]	[-----]
50%	[-----]	[-----]	[-----]
25%	[-----]	[-----]	[-----]
0%	[-----]	[-----]	[-----]
<u>Nyttovikter mappade till brittisk tariff</u>			
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Ingen förändring av nyttovikter inom hälsotillstånd vid behandling	[-----]	[-----]	[-----]

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Följande antaganden skiljer sig åt i TLV:s grundscenario jämfört med företagens grundscenario:

- Andelen tagna doser för Tegsedi har skattats till 95 %;
- Behandlingsavbrott har extrapolerats med hjälp av en log-logistisk funktion;
- Kostnader för annat än läkemedelsbehandling och monitorering är endast beroende av sjukdomsstadium och inte vilken behandling patienterna får;
- Inga kostnader för produktionsbortfall eller informell vård tas med;
- Nyttoförlust för anhöriga inkluderas inte.

Dessa justeringar har gjorts baserade på utredningen i föregående kapitel.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Nedanstående tabell visar resultaten i TLV:s grundscenario. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med TLV:s antaganden skattas till omkring 4,9 miljoner kronor. Anledningen till att TLV uppskattar de direkta kostnaderna som betydligt högre för Tegsedi jämfört med företagets grundscenario är att det inte antas någon reduktion av kostnader med Tegsedi inom sjukdoms-stadierna, att en större andel har full dosering samt att färre avbryter behandling över tid.

Tabell 7 Resultat i TLV:s grundscenario

	Tegsedi	Endast standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	8 596 934 kr	0 kr	8 596 934 kr
Monitoreringskostnader	8 988 kr		8 988 kr
Övriga sjukvårdskostnader	6 562 671 kr	9 655 663 kr	-3 092 993 kr
Kostnader, direkta	15 168 593 kr	9 655 663 kr	5 512 929 kr
Levnadsår (odiskonterat)	7,30	7,30	0,00
QALYs	2,62	1,50	1,13
Kostnad per vunnet QALY för Tegsedi (utan indirekta kostnader och informell vård)			4 892 219 kr

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört scenarioanalyser kring ett antal viktiga parametrar. Resultaten är särskilt känsliga för följsamhet till doseringen, vilka kostnader och nyttovikter som inkluderas, samt antaganden kring förändring av kostnader och nyttovikter inom hälsotillstånd med behandling. Sjukdomsstadium vid insättning av behandling påverkar resultaten på grund av den ökade effekten med Tegsedi hos patienter i stadium 2 i den kliniska studien.

Tabell 15 Resultat i TLV:s scenarioanalyser

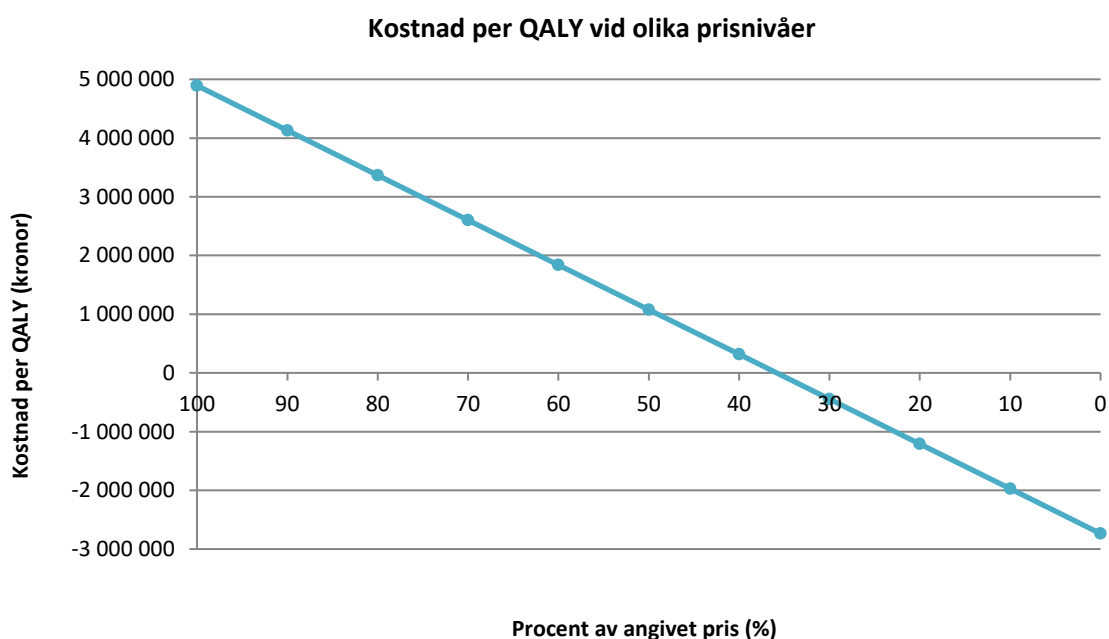
Scenarioanalyser	Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad/ QALY
TLV:s grundscenario	5 512 929 kr	1,13	4 892 219 kr
<u>Inklusion av kostnader</u>			
Med informell vård	4 567 759 kr	1,13	4 053 466 kr
Med indirekta kostnader	5 413 328 kr	1,13	4 803 831 kr
Med informell vård och indirekta kostnader	4 468 157 kr	1,13	3 965 079 kr
Förbättringar på BSC är möjliga efter 66 veckor	5 858 694 kr	1,09	5 357 396 kr
Följsamhet till dosering 90%	5 060 440 kr	1,13	4 490 676 kr
Följsamhet till dosering 100%	5 965 418 kr	1,13	5 293 761 kr
<u>Extrapolering behandlingsavbrott</u>			
Exponentiell	4 729 619 kr	0,99	4 772 158 kr
Weibull	5 077 643 kr	1,05	4 824 010 kr
Log-normal	5 813 222 kr	1,18	4 926 784 kr
Gompertz	5 917 441 kr	1,19	4 953 136 kr

25 % kostnadsreduktion per hälsotillstånd (ej engångskostnader) vid behandling med Tegsedi	5 188 756 kr	1,13	4 604 544 kr
Extra kostnad på 1000 kr per monitoreringstillfälle	5 588 212 kr	1,13	4 959 025 kr
Ingen förändring av nyttovikter inom hälsotillstånd vid behandling	5 512 929 kr	0,92	5 970 656 kr
Nyttoförluster för anhöriga vårdgivare inkluderas	5 512 929 kr	1,48	3 732 069 kr
Alla patienter startar behandling i stadium 1	5 753 377 kr	1,12	5 115 473 kr
Alla patienter startar behandling i stadium 2	5 052 363 kr	1,13	4 466 984 kr
Tidshorisont 5 år	5 006 824 kr	0,68	7 344 172 kr
Tidshorisont 10 år	5 448 996 kr	1,06	5 125 545 kr
Tidshorisont 20 år	5 512 556 kr	1,13	4 893 290 kr

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Följande figur visar förändringen i kostnadseffektiviteten vid olika prisnivåer för Tegsedi i jämförelse mot bästa möjliga omvårdnad. Med varje ändring av företagets angivna pris nedåt med 10 procent skulle kostnaden per QALY minska med 762 900 kronor.

Figur 8 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV har identifierat osäkerheter kring de kliniska parametrarna, nyttovikterna och kostnaderna som används i modellen. Förutom övergångssannolikheterna, som är indirekt baserade på den kliniska studien, är alla andra parametrar som används i TLV:s grundscenario tagna från sekundära källor med mycket begränsad ytterligare information. Detta medför markanta osäkerheter kring tillämpligheten av dessa.

På grund av de använda metoderna anser TLV att det föreligger mycket stora osäkerheter kring övergångssannolikheterna samt den antagna mortaliteten i den hälsoekonomiska modellen. Det föreligger även stora osäkerheter kring antaganden för följsamhet och behandlingsavbrott i klinisk praxis, vilka har en stor påverkan på resultaten. Slutligen finns även stora osäkerheter kring de använda nyttovikterna och antaganden kring kostnader.

Generellt finns det mycket begränsade möjligheter till stora dataunderlag och påvisande av statistiskt signifikanta skillnader för behandlingar mot sällsynta sjukdomar.

Sammantaget bedömer TLV osäkerheterna i de hälsoekonomiska analyserna för Tegsedi som mycket höga.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [---] patienter kommer att få behandling med Tegsedi år 2019, och [---] patienter efter fem år. Skattningarna är baserade på uppgifter från svenska experter, som ansåg att maximalt [---] patienter skulle kunna komma i fråga för behandling med de nyare läkemedlen, vilket anses omfatta Tegsedi och Onpattro. Företaget har antagit att endast en del av patienterna kommer att få Tegsedi.

TLV:s diskussion

Baserat på antalet patienter och den årliga behandlingstkostnaden för Tegsedi skulle företagets skattningar innebära att budgetpåverkan med Tegsedi är [---] miljoner kronor år 2019 och [---] miljoner kronor efter fem år.

En av TLV:s experter menar att antalet patienter som potentiellt kan få Tegsedi år 2019 kommer att vara ungefär [-----] och att maximalt [---] patienter kommer att få Tegsedi efter fem år. Förekomst av andra sjukdomar, organsvikt och kontraindikation till behandlingen skulle leda till att färre patienter blir aktuella för behandling med Tegsedi.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer osäkerheterna kring förväntat antal patienter som kommer att få Tegsedi som stora.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Tegsedi avser behandling av en globalt sällsynt sjukdom. Sjukdomen har en mycket hög svårighetsgrad. Tegsedi har visat en statistiskt signifikant effekt på flera kliniska och patientrapporterade effektmått. Behandlingen är förknippad med vissa kontraindikationer och monitoreringskrav.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår omkring 4,9 miljoner kronor för behandling med Tegsedi istället för BSC. Det föreligger mycket höga osäkerheter i underliggande data som leder till en mycket hög osäkerhet kring de hälsoekonomiska resultaten.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte identifierat någon slutgiltig kostnadseffektivitetsutvärdering av Tegsedi från någon myndighet eller myndighetsliknande organisation i något annat land.

5 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6 Bilaga

Tabell 16 Komponenter i skalorna av de primära effektmåtten

A) mNIS+7

Test	Component	Minimum Score	Maximum Score
NIS	Cranial Nerves	0	40
	Muscle Weakness	0	152
	Reflexes	0	20
	Sensation	0	32
Modified +7	Heart Rate Deep Breathing [†]	-3.72	3.72
	Nerve Conduction [†]	-18.6	18.6
	Touch Pressure	0	40
	Heat-Pain	0	40
mNIS+7*	Composite	-22.3	346.3

* The mNIS+7 composite scoring scale was -22.3 to 346.3 points (the higher the score, the less function). A two-point change in the NIS+7 score has been defined as the minimal clinically meaningful change detectable.^{3,4} A decrease in score indicated an improvement. † Based on standard normal deviates (nds).

B) Norfolk QoL-DN

Domain	Items ^{1,2}	Minimum Score	Maximum Score
Symptoms	Σ (1-7, 9)	0	32
Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy	Σ (8, 11, 13-15, 24, 27-35)	-4	56
Small Fiber Neuropathy	Σ (10, 16-18)	0	16
Large Fiber Neuropathy	Σ (19-21)	0	12
Activities of Daily Living	Σ (12, 22, 23, 25, 26)	0	20
Norfolk QoL-DN*	Total	-4	136

* The Norfolk QoL-DN total scoring scale was -4 to 136 points (the higher the score, the poorer the quality of life). Changes in the patient-reported Norfolk QoL-DN score have been shown to be proportional to changes in the NIS score.² A decrease in score indicated an improvement.

7 Referenser

1. Socialstyrelsen. Familjär amyloidos med polyneuropati 2016 [Oktober 2018]. Version 5.1:[Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/familjarymyloidosmedpolyneurop>.
2. Onpattro. Produktresumé EMA.
3. Tegsedi. Produktresumé. EMA.
4. EPAR. Assessment report Tegsedi. EMA; 2018.
5. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
6. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner G, Costa P, Freitas A, editors. *Amyloid and amyloidosis: proceedings of the Third International Symposium on Amyloidosis, Povoá de Varzim, Portugal, 23-28 September 1979, 1980*. p. 88-98.
7. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):104-14.
8. [-----]
-----].
9. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1120-7.
10. Stewart M, Mundayat R, Alvir J, Tran D, Grima D, Rill D, et al., editors. *Clinical characteristics and health state utilities in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Brazil. ISPOR; 2017; Boston, MA, United States*.
11. Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmao-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making*. 2016;36(2):253-63.
12. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
13. Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:119.
14. NICE. Inotersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis. Evaluation consultation document. 2018.
15. [-----]
-----]
16. [-----]
-----]
17. Brundin L, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis P. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Mult Scler*. 2017;23(2_suppl):179-91.