

## Underlag för beslut i regionerna

Tillägg till underlag för beslut i regionerna för  
Tegsedi, Dnr 1392/2018

# Tillägg till underlag för beslut i regionerna för Tegsedi, Dnr 1392/2018

## 1. Klinisk effekt

TLV har sedan tidigare utvärderat Tegsedi (inotersen) för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR, Skelleftesjukan) jämfört mot bästa möjliga omvårdnad (BSC).

I denna tilläggsanalys presenteras en hälsoekonomisk jämförelse mot Vyndaqel (tafamidis) för patienter i stadium 1, samt kliniska data och prisuppgifter för diflunisal.

### 1.1. Vyndaqel (tafamidis)

Företaget använder samma modell som användes i det tidigare underlaget för jämförelsen mot BSC. Det som huvudsakligen ändras är de s.k. övergångssannolikheterna för jämförelsealternativet: sjukdomsprogressionen är långsammare vid behandling med Vyndaqel än vid BSC.

Eftersom det inte finns någon direkt jämförande studie av Tegsedi och Vyndaqel, så används två studier mot placebo för att få en uppfattning om effektskillnaden: NEURO-TTR (inotersen vs. placebo) och Fx-005 (tafamidis vs. placebo) (1) som båda är fas 3-studier. Effekten i båda studierna mäts genom förändring av livskvalitet. I båda studierna används det patientrapporterade livskvalitetsmättet Norfolk QOL-DN. Totalpoängen kan variera från -4 till 136, där en högre poäng anger en försämring av livskvaliteten.

Vyndaqel är godkänt för behandling av transtyretinamyloidos hos patienter med symptomgivande polyneuropati i stadium 1, medan Tegsedi är godkänt för både stadium 1 och 2. I Fx-005 ingår enbart patienter i stadium 1 och i NEURO-TTR ingår patienter i stadium 1 och stadium 2. Det förekommer skillnader i baslinjekaraktäristika mellan NEURO-TTR och Fx-005, då patienterna var yngre och hade en kortare sjukdomsduration vid inklusion i Fx-005. I denna analys mellan Tegsedi och Vyndaqel har företaget enbart inkluderat patienter i stadium 1.

Analysen utvärderar riskkvoten (risk ratio) för försämring avseende livskvalitet för tafamidis jämfört med placebo.

### Resultat

Enligt företagets analys är riskkvoten för försämring med tafamidis något större än placebo under de första 6 månaderna. Därefter var riskkvoten för försämring med tafamidis lägre än placebo, se tabell 1. Företaget anger att tiden då analyserna genomfördes stämmer överens mellan de två studierna det vill säga resultaten från NEURO-TTR från vecka 35 och vecka 66 stämmer överens i tid med resultaten från Fx-005 månad 6 och månad 18.

Tabell 1 Riskkvot för försämring i livskvalitet tafamidis vs. placebo från företagets analys

[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

**TLV:s bedömning:** TLV anser att den analys som företaget inkommit med ger mycket lite information om den relativa effekten mellan inotersen och tafamidis på livskvalitet. TLV bedömer att det inte går att uttala sig om det föreligger någon skillnad i effekt mellan inotersen och tafamidis utifrån den analys företaget har gjort.

## 1.2. Diflunisal

Diflunisal som används vid ärftlig transtyretinamyloidos är ett licensläkemedel. Det ska därmed endast förskrivas när inga andra godkända läkemedel kan användas.

Det finns varken någon jämförande studie eller indirekt jämförelse där effekten av inotersen jämförs mot diflunisal. Det finns en publicerad klinisk studie där effekt och säkerhet för diflunisal jämförs mot placebo (2). I studien, som är randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad, ingår 130 patienter med ärftlig transtyretinamyloidos. Patienterna var i genomsnitt 60 år och 33 procent var kvinnor. Omkring 55 procent hade en valmet30-mutation. Fördelningen över PND-stadier skiljde sig åt mellan behandlingsarmarna, och 6,2 procent var i PND-stadie 4. Patienterna behandlades antingen med diflunisal 250 mg eller med placebo två gånger dagligen under två år. Primärt effektmått var Neuropathy Impairment Score plus 7 (NIS+7)<sup>1</sup>. NIS+7 är en skala som varierar mellan 0–270 poäng. Högre poäng anger försämring av nervfunktionen. Sekundära effektmått var NIS (0–244 poäng), NIS-Lower Limb (NIS-LL), livskvalitet mätt med SF-36, modified BMI (mBMI), BMI och Kumamoto skala (0–96 poäng). 64 patienter randomiserades till diflunisalarmen varav 37 fullföljde behandlingen. 66 patienter randomiserades till placeboarmen varav 26 fullföljde behandlingen. Den största anledningen till studieavbrott var sjukdomsprogression.

### Resultat

Patienter som behandlades med diflunisal visade en minskad sjukdomsprogression jämfört med placebo under 2 år.

---

<sup>1</sup> NIS+7 = Neuropathy Impairment Score+7 tests

**Tabell 2 Resultat primära och sekundära effektmått diflunisal jämfört mot placebo**

	Placebo Change from Baseline	Diflunisal Change from Baseline	Difference Placebo-Diflunisal	P-value
Characteristic	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	
NIS+ND7				
Month 12	12.5 (8.6,16.4)	6.2 (2.8,9.6)	6.4 (1.2,11.6)	0.017
Month 24	26.3 (20.2,32.4)	8.2 (2.9,13.6)	18.0 (9.9,26.2)	<0.001
NIS				
Month 12	10.1 (6.9,13.3)	4.1 (1.2,6.9)	6.0 (1.7,10.3)	0.007
Month 24	23.2 (17.8,28.5)	6.4 (1.6,11.2)	16.8 (9.6,24.0)	<0.001
NISLL				
Month 12	6.0 (3.9,8.2)	3.2 (1.3,5.2)	2.8 (-0.1,5.7)	0.056
Month 24	12.1 (8.9,15.3)	3.8 (0.9,6.6)	8.3 (4.1,12.6)	<0.001
Kunamoto Score				
Month 12	4.1 (2.1,6.2)	1.9 (0.1,3.7)	2.3 (-0.5,5)	0.103
Month 24	8.0 (5.8,10.3)	3.1 (1.1,5.1)	5.0 (1.9,8.0)	0.002
mBMI				
Month 12	-38.5 (-74.9,-2.1)	-18.7 (-51.6,14.1)	-19.8 (-68.8,29.2)	0.426
Month 24	-67.9 (-108.1,-27.7)	-33.7 (-69.3,1.8)	-34.1 (-87.8,19.5)	0.211
SF36 Physical				
Month 12	-1.9 (-3.9,0.2)	0.7 (-1.1,2.5)	-2.6 (-5.3,0.1)	0.059
Month 24	-4.9 (-7.6,-2.1)	1.2 (-1.2,3.7)	-6.1 (-9.8,-2.5)	0.001
SF36 Mental				
Month 12	0.8 (-2,3.6)	2.5 (0.0,5.1)	-1.7 (-5.5,2.1)	0.367
Month 24	-0.9 (-4.4,2.5)	3.5 (0.4,6.7)	-4.5 (-9.2,0.2)	0.062

### **TLV:s bedömning:**

TLV anser att det är svårt att bedöma effektskillnader mellan diflunisal och inotersen eftersom utfallsmåtten skiljer sig åt i studierna. Dessutom är det svårt att jämföra patientkaraktäristika vid baslinjen, eftersom olika mått användes gällande exempelvis sjukdomsstadium och polyneuropati.

## **2. Hälsoekonomi**

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.

### **2.1. Scenarioanalys jämfört med Vyndaqel**

TLV anser att det finns för lite underlag för att kunna göra något välgrundat antagande om effektskillnaden mellan Tegsedi och Vyndaqel, i enlighet med TLV:s bedömning i avsnitt 1.1. Därför redovisas endast företagets kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Företagets resultat redovisas dels med inkludering av produktionsbortfall och informell vård, och dels utan produktionsbortfall och informell vård.

### **Data**

För att räkna fram övergångssannolikheter mellan de olika sjukdomsstadierna i modellen har företaget använt riskkvoten för Tegsedi jämfört med Vyndaqel. I tabellen nedan (tabell 3) inkluderas även övergångssannolikheterna för BSC.

Under de första 35 veckorna är modellens sannolikhet att försämrans i stadium 1 högre för patienter som får Vyndaqel än för dem som endast får bästa möjliga omvårdnad (BSC).

**Tabell 3 Övergångssannolikheter för Tegsedi och Vyndaqel i företagets hälsoekonomiska modell**

Sekretess
-----------

I den hälsoekonomiska analysen antas patienter avsluta behandling med Vyndaqel när de når stadium 2, medan patienter som får Tegsedi antas sluta behandling när de når stadium 3. Jämfört med den hälsoekonomiska modellen mot bästa möjliga omvårdnad gjordes inga ändringar av andra kliniska antaganden gällande mortalitet, följsamhet eller behandlingsavbrott för Vyndaqel.

Företaget har använt ett pris på 102 200,50 kronor per 30 tabletter à 20 mg för Vyndaqel från [www.apoteket.se](http://www.apoteket.se). Den dagliga dosen antas vara 20 mg. Inga kostnader för administrering eller tillskott av vitamin A antas för Vyndaqel. Däremot har företaget antagit samma monitoreringskostnader för Vyndaqel som för Tegsedi.

Företaget har antagit att patienter som får Vyndaqel har [--] procent lägre kostnader (ej inkluderande själva läkemedelskostnaden) än patienter som får BSC; detta antagande görs i stadium 1. Företaget menar att nyttan av Vyndaqel kan förväntas ligga någonstans mellan den för BSC och Tegsedi, som företaget antog vara [--] procent.

I den kliniska studien försämrades livskvaliteten mätt med Norfolk QoL-DN med 2 poäng för patienter som fick Vyndaqel över 18 månader (1). Detta användes för att skatta förändringar av livskvaliteten inom hälsotillstånden. Patienterna antogs ha samma livskvalitet vid behandlingens början för Vyndaqel som för Tegsedi. Detta resulterade i en nyttoförlust på [-----] för en cykel på 4 veckor.

**TLV:s bedömning:**

TLV anser inte att det finns grund för att anta samma kostnader för monitorering för Vyndaqel som för Tegsedi, eftersom de senare är kopplade till Tegsedis specifika biverkningsrisker.

I likhet med bedömningen av Tegsedi mot BSC, anser TLV att antagandet om lägre kostnader för Tegsedi än för Vyndaqel för ett givet hälsostadium inte är tillräckligt väl underbyggt, och att den skattade reduktionen saknar extern validitet.

Företagets analyser omfattar kostnader på grund av produktionsbortfall för patienter i alla sjukdomsstadier samt kostnader för informell vård. Dessutom inkluderar resultaten

nyttoförluster för vårdgivare av patienter i alla stadier; [-----].

## Resultat

Följande tabeller visar resultaten för jämförelsen av Tegsedi mot Vyndaqel med företagets antaganden.

Baserat på det presenterade underlaget anser TLV att det föreligger mycket stora osäkerheter i jämförelsen av Tegsedi mot Vyndaqel, eftersom patientpopulationerna och utfallsmåtten i de använda kliniska studierna skiljer sig åt, vilket förstärker de existerande mycket höga osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen.

Tabell 4 Resultat i företagets scenarioanalys mot Vyndaqel

Scenarioanalyser	Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad/ QALY
Tegsedi vs. Vyndaqel med produktionsbortfall och informell vård	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Tegsedi vs. Vyndaqel utan produktionsbortfall och informell vård	[-----] kr	[-----]	[-----] kr

## Diflunisal

Diflunisal förskrivs på licens och apotekens försäljningspris kan variera. Enligt uppgifter från avdelningen för lednings- och verksamhetsstöd i Region Norrbotten ligger inköpspriset för diflunisal 500 mg på omkring mellan 1 600 och 1 800 kronor per 60 tabletter hos Apoteket AB. Utförsäljningsprisen varierar för olika leverantörer och har uppgetts till omkring 1 900 till 2 200 kronor per 60 tabletter à 500 mg. Vid en dos på 2 gånger 250 mg (enligt (2)) per dag ger detta en årlig läkemedelskostnad för diflunisal på omkring 11 800 till 13 000 kronor per patient och år.

## Referenser

1. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
2. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658-67.