

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Attrogy (diflunisal)

Utvärderad indikation

Behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR-amyloidos) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut Bifall

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Attrogy (diflunisal), filmdragerade tabletter, ATC-kod: NO2BA11
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Attrogy är indicerat för behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR-amyloidos) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2.
Företagets prognostiserade försäljning	Kostnaden för Attrogy beräknas uppgå till 881 000 kronor per patient och år (AUP). Företaget uppskattar att cirka [-----] patienter kommer behandlas med Attrogy år 2027 och vid fullskalig försäljning uppgår försäljningen till cirka [-----] kronor. Företaget antar att [-----] nya patienter tillkommer årligen.
Trepartsöverläggning	Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna.
Sista beslutsdag	2026-08-20

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Attrogy	250 mg	100 st, filmdragerade tabletter	119 248,00 kr	120 548,00 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare), Hillevi Glantz (hälsoekonom) och Patricia Isaksson Rivas (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Jorge Mejia Baranda överläkare Medicin- och rehabkliniken/FAP-centrum Norrbotten, Piteå sjukhus. Har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	Ärftlig transtyretinamyloidos, ATTRv, med polyneuropati är en dödlig sjukdom. Utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden enligt Socialstyrelsen mellan 9 och 13 år från första symtomet. Tillståndet är fortskridande (progredierande) och kan leda till en mycket förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Sjukdomen verkar ha ett något snabbare förlopp om man insjuknar i unga år. Mot denna bakgrund bedömer TLV att tillståndets svårighetsgrad sammantaget är mycket hög.
Relevant jämförelsealternativ	Den aktiva substansen i Attrogy är diflunisal. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Attrogy är inget tillägg till bästa understödjande vård (BSC). Detta mot bakgrund av att diflunisal som extemporeberedning inte antas vara tillgängligt efter introduktionen av Attrogy samt att övriga TTR-stabiliserare varken är subventionerade för, eller indicerade till patienter med ATTRv med polyneuropati i stadium 1 eller 2. Gene silencing terapierna har en begränsning till vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabiliserare och kan således inte utgöra relevant jämförelsealternativ till Attrogy då de rekommenderas/begränsas till en annan patientgrupp än Attrogy.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att behandling med diflunisal har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende progressionen av den neurologiska försämringen hos patienter med hATTR-amyloidos och polyneuropati. Bedömningen av relativ effekt för diflunisal baseras på en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie på patienter med ärftlig transtyretinamyloidos med polyneuropati. TLV konstaterar att diflunisal reducerar progressionen av den neurologiska försämringen och bibehåller livskvaliteten jämfört med placebo hos patienter med ATTRv och polyneuropati.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företagets hälsoekonomiska analys baseras på en Markov-modell. I analysen jämförs Attrogy i tillägg till bästa understödjande vård med endast bästa understödjande vård. Bästa understödjande vård inkluderar olika typer av symtomatisk vård, levertransplantation och hjälpmedel. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen, eftersom den fångar relevanta kostnader och effekter kopplade till sjukdomen. Företaget antar att patienterna aktuella för behandling med Attrogy kommer att vara fördelade mellan olika hälsotillstånd (FAP-stadium 1-2) vid behandlingsstart baserat på TLV:s tidigare utredning av Onpattro (dnr. 649/2018). TLV bedömer att det är rimligare att utgå från den fördelningen i respektive hälsotillstånd som uppmättes i den kliniska studien för Attrogy.
Modellering av klinisk effekt	Företaget modellerar patienternas sjukdomsprogression med hjälp av [-----] övergångssannolikheter mellan de olika hälsotillstånden. Övergångssannolikheterna baseras på data uppmätt i en [-----]. Företaget antar att patienter som behandlas med Attrogy, utöver fördröjd sjukdomsprogression även kan förbättras då de står på behandling, vilket innebär att de kan förflyttas från ett sämre till ett bättre hälsotillstånd. Företaget har även i sin analys antagit att patienterna som befann sig i hälsotillståndet död inkluderas in i stadium 3. TLV bedömer att företagets modellering av att patienter kan förflyttas till ett bättre hälsotillstånd saknar stöd i tillgänglig evidens och justerar därför övergångssannolikheterna så att förbättring inte tillåts. Vidare bedömer TLV att företagets inkludering av hälsotillståndet död i stadium 3 leder till dubbelräkning av mortalitet och exkluderar därför andelen patienter i hälsotillståndet död från företagets övergångssannolikheter.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget hämtar livskvalitetsvikterna för respektive hälsotillstånd från en studie som använder data från registret-----]. Företaget inkluderar anhörigas livskvalitet i sitt grundscenario. TLV bedömer att företagets skattning av livskvalitet är förenat med osäkerhet eftersom populationen i studien var yngre och dataunderlaget för att skatta patienter i stadium 3 är baserat på ett fåtal individer. Mot denna bakgrund justerar TLV företagets antagande om livskvalitet i stadium 3. Enligt TLV:s rådande praxis exkluderas antagande om anhörigas livskvalitet i TLV:s grundscenario. TLV anser dock att det är rimligt att anta att livskvaliteten för anhöriga till patienter med

	hATTR-amyloidos påverkas och visar i känslighetsanalyser hur detta påverkar resultatet.
Viktigaste kostnaderna	Företaget inkluderar kostnader för vård bestående av sjukdomsmonitorering, rutinkontroller, sjukhusinläggningar, stödbehov (personlig assistans och kommunala insatser) och akutsjukvård, samt kostnader för patienter som har behov av levertransplantation eller andra operationer. Företagets antagande om resursutnyttjande och frekvens av vård baseras på utlåtande från företagets kliniska expert. Företaget har uppskattat hur stor andelen av patienterna som har behov av levertransplantation och andelen patienter med behov av stöd med hjälp av en klinisk expert. TLV anser företagets antagande om levertransplantation är överskattade och justerar andelen patienter i behov av levertransplantation baserat på data uppmätta i den kliniska studien för Attrogy. TLV bedömer att företagets antaganden om behov av stöd för stadium 2 kan accepteras eftersom antagandet har en låg inverkan på resultatet. TLV bedömer att antaganden om personlig assistans i stadium 3 är förenade med hög osäkerhet. Mot denna bakgrund bedömer TLV att det är rimligt att utgå från en förenkling där en sammanvägd skattning från kliniska experter och patientföreningens uppgifter och används som en proxy för behov av stöd, där personlig assistans kan förekomma före 66 års ålder och därefter ersätts av kommunala insatser.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV har identifierat ett flertal osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och har justerat flera antaganden. Trots att flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen justerats anser TLV att osäkerheter kvarstår. Det grundar sig främst i osäkerheten kring antaganden om Attrogys modellerade effekt och avsaknaden av direkt data på sjukdomsprogression på patienter med behandling av Attrogy jämfört med bästa understödjande vård. Antagande om mortalitetsrisk för patienter är också osäkra eftersom de baseras på en liten datamängd men bedöms rimliga som utgångspunkt i den hälsoekonomiska analysen.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenarioppgår kostnaden per vunnet QALY, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, till cirka [-----] kronor. Med hänsyn tagen till innehåll i sidoöverenskommelsen för Attrogy uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 841 000 kronor.
Sammanvägd bedömning	Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i förmånslagen, har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för behandling med Attrogy överstiger inte vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Ärftlig transtyretinamyloidosis	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Verkningsmekanism	2
3.2	Dosering/administrering	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	4
6.1	Kliniska studier	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	6
7	Särskilda kriterier för läkemedel vid mycket sällsynta tillstånd	9
8	Hälsoekonomi	10
8.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	10
8.2	Effektmått	11
8.2.1	Klinisk effekt	11
	Mortalitet	12
8.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	13
	Anhörigas livskvalitet.....	13
8.3	Kostnader	15
8.3.1	Kostnader för läkemedlet	15
8.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	15
9	Resultat av hälsoekonomisk analys	19
9.1	Företagets grundscenario.....	19
9.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	19
9.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	19
9.1.3	Företagets känslighetsanalyser	20
9.2	TLV:s grundscenario	20
9.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	20
9.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	20
9.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	21
9.3	Samlad bedömning av resultaten	23
10	Regler och praxis.....	24
10.1	Den etiska plattformen	24
10.2	Författningstext m.m.	24
	Bilagor.....	25
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	25
11	Referenser.....	25

1 Företagets ansökan

Attrogy godkändes den 17 juli 2025 genom den centrala proceduren med indikationen för behandling av ärftlig transtyretinamyloidosis (hATTR-amyloidosis) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2.

Företaget ansöker om generell subvention i enlighet med godkänd indikation.

2 Ärftlig transtyretinamyloidosis

Ärftlig transtyretinamyloidosis (ATTRv-amyloidosis), även känd som Skellefjesjukan eller familjär amyloidosis med polyneuropati (FAP), är en ärftlig sjukdom som ger symtom från flera organsystem, bland annat de perifera nerverna, hjärtat, mag-tarmkanalen, ögonen och njurarna [1]. Hos patienter med ATTRv-amyloidosis cirkulerar ett defekt transtyretinprotein (TTR) i blodet, vilket lätt bryts ner. De nedbrutna proteindelarna bildar olösliga komplex (amyloid) som ansamlas i kroppens vävnader, bland annat runt nerverna, där de stör den normala funktionen. Polyneuropati innebär en nedsatt funktion i perifera nerver, det vill säga nerver utanför hjärnan och ryggmärgen, och är ett vanligt tidigt symtom vid ATTRv-amyloidosis [1, 2].

I Sverige är genomsnittsåldern för de första symtomen vid ATTRv-amyloidosis omkring 60 år [2]. Sjukdomen debuterar oftast med domningar och känselbortfall i fötter, underben och ibland även i händerna. Efterhand uppstår även muskelsvaghet i armar och ben. Ofrivillig vikt-nedgång samt symtom från mag-tarmkanalen är vanliga tidiga tecken. I sjukdomens slutskede är många patienter rullstolsburna, undernärda och har ofta både urin- och avföringsinkontinens. Hjärtrytmrubbningar (arytmier) är vanligt förekommande och utvecklas ofta till hjärtsvikt med tiden. Även njurarna påverkas, vilket kan leda till njursvikt i ett senare skede. Vissa patienter drabbas också av torra ögon och nedsatt syn [2].

Sjukdomen har ett fortskridande förlopp, men både snabb och långsammare försämring förekommer. Utan sjukdomsmodifierande behandling är den genomsnittliga överlevnaden cirka tio år från symtomdebut. I vissa familjer ses dock ett långsammare sjukdomsförlopp, och det finns personer som lever i över 20 år efter att symtomen först visat sig. Orsaken till dessa skillnader är ännu inte helt klarlagd [1].

Utifrån svårighetsgrad delas sjukdomen in i tre stadier [3] dessa stadier kallas FAP-stadier [4]:

- *Stadium 0:* Asymtomatisk
- *Stadium 1:* Patienten kan gå utan stöd. Lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati förekommer.
- *Stadium 2:* Patienten behöver assistans vid gång. Måttlig funktionsnedsättning förekommer i nedre och övre extremiteter.
- *Stadium 3:* Patienten är sängbunden eller rullstolsburen. Uttalad muskelsvaghet. Störningar i tarm- och urinblåsekontroll är vanliga.

Det finns ytterligare en skattningsskala för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad. Polyneuropathy Disability (PND) score. Se tabell 1 nedan

Tabell 1 PND-skalan [4]

PND poäng
0 = inga symptom
1 = känselstörning i extremiteter, men bevarad gångförmåga
2 = svårigheter att promenera, men behöver inte käpp
3A = en käpp behövs för promenad
3B = två käppar behövs för promenad
4 = rullstolsbunden eller sängbunden

Prevalensen är cirka 1–2 personer per 100 000 invånare i hela Sverige, medan motsvarande siffra för Norrbotten och Västerbotten är cirka 50 per 100 000 invånare. Det uppskattas att totalt cirka 450 personer i Sverige lever med ATTRv-amyloidosis [5].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

I Sverige är genomsnittsåldern för de första symtomen omkring 60 år [1]. De första symtomen kan variera, men oftast börjar det med bortdomnade fötter och händer samt svår värk. Därefter sker en successiv förlamning. Hos en del överväger känselstörningen medan andra får muskelsvaghet, men alla får med tiden en störning av både känseln och muskelfunktionen. Ofta tillstöter även en svår och skärande smärta någon gång under sjukdomsförloppet, vilken kan vara svårbehandlad. Samtidigt angrips ett flertal av kroppens organ. De smärtor som orsakas av polyneuropati är oftast svåra att behandla med läkemedel. De läkemedel som fungerar bäst är gabapentin, pregabalin, klonazepam och amitriptylin (tricykliskt antidepressivt läkemedel), men ibland behövs morfinliknande preparat och av dessa är metadon ofta mest effektivt. Eftersom många organsystem kan vara påverkade av sjukdomen är det viktigt att läkemedelsdoseringen anpassas efter detta [6]. Tillståndet leder till förlust av livskvalitet eftersom patienterna typiskt har svår värk och smärtor och kan ha svårt att klara av sina huvudsakliga aktiviteter. Tillståndet leder till en betydligt förkortad förväntad återstående livslängd. Sammanvägt bedömer TLV att tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

TLV:s bedömning: Tillståndet är fortskridande (progredierande) och kan leda till en mycket förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Ärftlig transtyretinamyloidosis med polyneuropati är en dödlig sjukdom. Utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden enligt Socialstyrelsen mellan 9 och 13 år från första symtomet. Sjukdomen verkar ha ett något snabbare förlopp om man insjuknar i unga år. Mot denna bakgrund bedömer TLV att tillståndets svårighetsgrad sammantaget är mycket hög.

3 Läkemedlet

Attrogy innehåller den aktiva substansen diflunisal. Läkemedlet godkändes av EMA den 17 juli 2025 genom den centrala proceduren. Attrogy är avsett för behandling av ärftlig transtyretinamyloidosis (hATTR-amyloidosis) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2.

Diflunisal har använts för behandling av ATTR-amyloidosis i över 10 år i vissa EU- och icke-EU-länder trots att det aldrig har godkänts för detta användningsområde. Denna användning fortsätter idag trots avsaknaden av en godkänd produkt. I Sverige finns diflunisal tillgängligt som en extemporeformulering.

Företaget beskriver att diflunisal tidigare var godkänt i flera EU-länder för traditionella NSAID-indikationer. Till exempel beviljades det svenska godkännandet för Donobid 1979. Diflunisal har dock aldrig tidigare godkänts för behandling av ATTR-amyloidosis (varken i Europa eller någon annanstans). Diflunisal har nu dragits tillbaka från alla EU-marknader av kommersiella skäl (inte på grund av säkerhetsproblem). I USA drogs även initiativtagaren Dolobid (diflunisal) tillbaka, men generika finns fortfarande tillgängligt.

3.1 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Attrogy är diflunisal som tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och dessutom är en stabilisator av transtyretin. Diflunisal binder till transtyretin och hindrar det från att brytas sönder, vilket förhindrar att amyloida avlagringar bildas vilket fördröjer nervsjukdomens förlopp

3.2 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av diflunisal är en tablett på 250 mg som tas två gånger dagligen.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Patienter med ATTRv får läkemedel för att behandla nervsmärtor, hjärtsvikt, mag-tarmsymtom, njursvikt och torra ögon. Arytmier kan behöva behandlas med pacemaker. Vid operation och narkos är det viktigt att vara uppmärksam på ändringar i hjärtrytmen. Tidig levertransplantation kan i vissa fall stoppa sjukdomens fortskridande förlopp. För en del personer övervägs även hjärttransplantation eller njurtransplantation. Rehabiliteringsinsatser kan behövas. Det finns i dag flera läkemedel som kan bromsa det fortskridande sjukdomsförloppet, men de måste ges i tidigt skede [1] .

Nätverket för Sveriges Läkemedelskommittéer – NAG LOK tog i augusti 2025 över uppdraget från regionernas råd för nya terapier, NT-rådet, att avge behandlingsrekommendationer för förmånsbelagda läkemedel vid ATTRv.

Nedan är hämtat från behandlingsrekommendationen: Läkemedelsbehandling vid ärftlig transtyretinamyloidosis (ATTRv, Skelleflesjukan) [3].

TTR-stabiliserare

Läkemedlen diflunisal, tafamidis (Vyndaqel) och acoramidis (Beyontra) benämns med ett samlingsnamn för TTR-stabiliserare i kraft av sin verkningsmekanism.

Diflunisal har dokumenterad effekt på framför allt neuropatin. Läkemedlet finns tillgängligt för extempore-föreskrivning inom läkemedelsförmånen.

Tafamidis (Vyndaqel) har dokumenterad effekt på både neuropati och kardiomyopati. Vyndaqel 20 mg med indikationen neuropati marknadsförs inte längre.

Vyndaqel 61 mg ingår i läkemedelsförmånerna med begränsning vid kardiomyopati. Avtal har tecknats som innebär återbäring av en del av kostnaderna till regionerna för Vyndaqel 61 mg vid receptföreskrivning. Acoramidis (Beyontra) har dokumenterad effekt på kardiomyopatin. Beyontra ingår, precis som Vyndaqel 61 mg, i läkemedelsförmånerna enbart vid kardiomyopati.

Gene silencing - terapier

Läkemedlen vutrisiran (Amvuttra), eplontersen (Wainzua), patisiran (Onpattro) och inotersen (Tegsedi) benämns med ett samlingsnamn för Gene silencing – terapier i kraft av sin verkningsmekanism.

Patienter med neuropati

Vid stadium 1 (gångförmågan oförändrad, lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati i nedre extremiteterna):

Diflunisal, om diflunisal är olämpligt utifrån individuell bedömning - välj annan TTR-stabiliserare. Vid försämring trots behandling med någon av ovanstående TTR-stabiliserande läkemedel - välj gene silencing terapi utifrån individuell bedömning.

Vid stadium 2 (assistans krävs i samband med gång, mestadels förekommer måttlig försämring i nedre och övre extremiteter):

diflunisal (om patienten inte fått läkemedelsbehandling tidigare) vid försämring trots behandling med diflunisal eller om diflunisal är olämpligt - välj gene silencing terapi utifrån individuell bedömning.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att det i Sverige inte finns några tillgängliga godkända behandlingar för första linjens behandling av ATTRv med polyneuropati i stadium 1 och 2. Det finns gene silencing – terapier för denna patientgrupp, men de rekommenderas i andra hand, efter behandling med diflunisal. Med anledning av detta anser företaget att relevant jämförelsealternativ till Attrogy i kombination till bästa understödjande behandling är inget tillägg till bästa understödjande behandling.

TLV:s diskussion

Enligt LOK:s rekommendationer ”läkemedelsbehandling vid ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRv, Skelleftesjukan)” får dessa svenska patienter idag diflunisal som extemporeberedning. TLV noterar att introduktionen av Attrogy på läkemedelsmarknaden medför att förskrivningen av extemporeläkemedel för de aktuella patienterna på gruppnivå inte längre kommer att vara aktuellt, då det kliniska behovet hos den aktuella patientgruppen i stället uppfylls av ett godkänt läkemedel. Eftersom behandling med extempore inte längre kommer att vara tillgängligt för den patientgrupp som ansökan avser kan behandling med extempore inte heller utgöra relevant jämförelsealternativ till Attrogy.

Enligt behandlingsrekommendationerna ska patienter med ATTRv och polyneuropati i stadium 1 och 2 i första hand få behandling med diflunisal. Om inte diflunisal är lämpligt ska annan TTR-stabiliserare väljas. Beyontra och Vyndaqel 61 mg har indikation för behandling av transtyretinamyloidos hos vuxna patienter med kardiomyopati (ATTR-CM). Bägge läkemedlen har utvärderats av TLV och har en begränsad subvention för patienter med kardiomyopati.

Gene silencing – terapierna Amvuttra och Wainzua har utvärderats av TLV och de ingår i högkostnadsskyddet med en begränsning till vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabiliserare. Således inte samma patientgrupp till vilken Attrogy är aktuell.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Attrogy är inget tillägg till bästa understödjande vård. Detta mot bakgrund av att diflunisal som extemporeberedning inte antas vara tillgängligt efter introduktionen av Attrogy samt att övriga TTR-stabiliserare varken är subventionerade för, eller indicerade till patienter med ATTRv med polyneuropati i stadium 1 eller 2.

Gene silencing terapierna har en begränsning till vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabiliserare och kan således inte utgöra relevant jämförelsealternativ till Attrogy då de rekommenderas/begränsas till en annan patientgrupp än Attrogys.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Berk et al., 2013 [7] [8]	Randomiserad, dubbelblindad, Placebokontrollerad. Patienterna fick 250 mg diflunisal två gånger dagligen eller matchande placebo.	Placebo	130 patienter mellan 18 och 75 år med ATTRv och neuropati och tillbringande rutinmässigt mer än 50 procent av sin vakna tid utanför säng el-	Användningen av diflunisal jämfört med placebo i 2 år minskade progressionstakten av neurologisk funktionsnedsättning och bevarade livskvaliteten.

			ler stol. Studien inklude- rade patienter från 8 amyloidcenter i 5 länder.	
--	--	--	--	--

Metod

Diflunisals effekt och säkerhet undersöktes i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning. N = 130 patienter randomiserades 1:1 till att få 250 mg diflunisal två gånger dagligen (N = 64) eller matchande placebo (N = 66) under två år.

Patienterna var mellan 18 och 75 år gamla, hade biopsibekräftad amyloid-plackbildning, muterad TTR-genpositivitet, kliniska tecken på perifer eller autonom neuropati och tillbringade rutinmässigt mer än 50 procent av sin vakna tid utanför säng eller stol (ECOG-funktionsstatus < 3). Studiens exklusionskriterier innefattade alternativa orsaker till sensorisk polyneuropati, begränsad förväntad överlevnad (< 2 år), tidigare levertransplantation, svår kronisk hjärtsufficiens (klass IV NYHA), njursufficiens (uppskattad kreatininclearance < 30 ml/min) samt pågående behandling med antikoagulantia. De studerade patienternas mutationsfördelning presenteras i tabell 2 nedan:

Tabell 2 Mutationsfördelning i studien [8]

Mutation	Antal patienter i studien
V30M	71
L58H	15
T60A	15
S50R	4
F64L	4
D38A, S77Y, E89Q, V122I	2 vardera
V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S, I107F	1 vardera

Det primära effektmåttet, skillnaden i progression av polyneuropati mellan behandlingarna, mättes på skalan Neuropathy Impairment Score plus 7 nervtester (NIS + 7)¹. NIS + 7-poängen varierar från 0 (inga neurologiska störningar) till 270 poäng (ingen detekterbar perifer nervfunktion).

Sekundära effektmått var bland andra livskvalitet utvärderad med the Short Form 36 (SF-36) quality of life questionnaire (0–100 poäng, där lägre poäng indikerar minskad livskvalitet).

Resultat

Patienterna hade en genomsnittsalder på 59,7 år och en genomsnittlig NIS + 7-poäng på 55,3 enheter vid baslinjen. 66,9 procent av patienterna var män och 78,5 procent var vita. 122/130 patienter (93,8 %) hade FAP i steg 1 eller 2.

Egenskaper vid baslinjen, TTR-genotypning och stadieindelning av polyneuropati var likartade mellan behandlingsgrupperna. Nästan en tredjedel (30,8 %) av patienterna behövde stöd för att gå och fyra patienter i varje behandlingsgrupp var rullstolsburna (FAP-stadium 3). Resultatmåttan skilde sig inte åt statistiskt mellan grupperna vid inskrivningen.

51,5 procent av patienterna avbröt behandlingen med studieläkemedlet innan de slutförde den tvååriga behandlingsperioden (42,2 procent av patienterna randomiserades till diflunisal och 60,6 procent av patienterna randomiserades till placebo). Sjukdomens progression och ortotopisk levertransplantation var de främsta orsakerna till avhopp. Analysen visade att avhopp föregicks av betydligt sämre sjukdomstillstånd. De patienter som hoppade av efter 12 månader hade betydligt högre NIS + 7-poäng vid 12 månader.

Resultat från ITT-analysen presenteras i tabell 3 nedan:

¹ NIS+7 är ett sammansatt poängsystem (composite score) som används i kliniska studier för att mäta graden av neuropatisk skada, genom att kombinera kliniska bedömningar av symtom (som muskelstyrka, reflexer, känsel) med neurofysiologiska tester (som nervledningshastigheter) för att ge en mer heltäckande bild av neurologisk försämring. Ett högre poängvärde indikerar en svårare försämring av nervsystemet.

Tabell 3 Resultat av longitudinell analys i ITT-populationen [8]

Variabel	Utgångspoäng		Genomsnittlig placebokorrigerad skillnad vid månad 12 (95 % KI)	Genomsnittlig placebokorrigerad skillnad vid månad 24 (95 % KI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS + 7 (primärt effektmått)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Resultaten var oberoende av kön, geografiskt område och sjukdomens svårighetsgrad vid studiestart. Majoriteten av de studerade patienterna (77,7 %) hade någon av de tre vanligaste enkelmuterade TTR-varianterna. Det finns minst 100 andra potentiella enkla mutationer som förknippas med potentialen att orsaka TTR-amyloidosis. Av dessa var 19 representerade i studien. Verkningsmekanismen för diflunisal förväntas kunna överföras till alla TTR-varianter och resultaten av studien förväntas vara giltiga oavsett den underliggande mutationen [9].

Genomsnittlig fysisk SF-36-poäng minskade med 4,9 poäng (95 % KI, -7,6 till -2,2) i placebogruppen och ökade med 1,5 poäng (95 % KI, -0,8 till 3,7) i diflunisalgruppen (p=0,003). Mentala SF-36-poäng minskade med 1,1 poäng (95 % KI, -4,3 till 2,0) i placebogruppen medan de ökade med 3,7 poäng (95 % KI, 1,0 till 6,4) i diflunisalgruppen (p=0,022) [7].

Biverkningar

De vanligaste och viktigaste biverkningarna som rapporterats för behandling med diflunisal är gastrointestinala biverkningar. Där de vanliga biverkningarna (som uppträder hos >1/100- <1/100) är gastrointestinal smärta, diarré, illamående, kräkningar, förstoppning, flatulens (gasbildning), gastrointestinal perforation och blödning, gastroesofageal- och refluxsjukdom.

Övriga vanligt förekommande biverkningar är viral gastroenterit, huvudvärk, yrsel, sömnhet, sömnlöshet, okulär hypertension, tinnitus, hjärtsvikt, hypertoni, hudutslag, svettningar, dermatit, erytem, trötthet, ödem, perifert ödem, bröstsmärta, tidig mättnadskänsla, ockult blödning och minskad hematokrit. [9]

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Inga direkt jämförande kliniska studier har utvärderat diflunisal jämfört med något sjukdomsmodifierande läkemedel. Företaget anger att jämförbar effekt mellan diflunisal och de sjukdomsmodifierande läkemedlen vutrisiran och patisiran inte är av stor betydelse för beslutet men företagets underlag utgörs av en hälsoekonomisk analys i vilken data från tidigare utvärderingar på området där [-----[10].

För att kunna använda kliniska data för patisiran (Onpattro) vid modellering av sjukdomsprogression och behandlingseffekt för diflunisal i företagets hälsoekonomiska analys har företaget utgått från jämförbar effekt mellan diflunisal och Onpattro. Till stöd för antagandet om jämförbar effekt har företaget inkommit med en indirekt jämförelse, indirect treatment comparison, ITC, mellan diflunisal jämfört patisiran och vutrisiran.

Till ITC:n har företaget identifierat tre kliniska studier som bedöms vara relevanta. Hur urvalet gjorts har ej redovisats till TLV. De inkluderade studierna sammanfattas i tabellen nedan:

Tabell 4 sammanfattning av ingående studier i företagets indirekta jämförelse

Studerad substans	Diflunisal	Patisiran	Vutrisiran

Källa (Studiens namn, clinical trial ID)	Berk, et al. [11] (NCT00294671)	Adams, et al. [12] (APOLLO, NCT01960348)	Adams, et al. [13] (HELIOS-A, NCT03759379)
Studiedesign	Randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad	Randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad	Öppen, jämförs mot placeboarmen från APOLLO.
Studerade behandlingar	Diflunisal 250 mg PO 2 gångar dagligen Placebo	Patisiran 0.3 mg/kg IV var tredje vecka Placebo	Vutrisiran 25 mg SC var tredje månad Patisiran 0.3 mg/kg IV var tredje vecka External placebo (placeboarmen från APOLLO studien)
Antal studiedeltagare	N=130	N=225	N=164 + 77 (placeboarmen från APOLLO-studien)
Dubbelblindad, placebokontrollerad	ja 1:1	ja 2:1 patisiran vs placebo	nej (öppen studie)
Uppföljningstid	24 månader	18 månader	9 och 18 månader
Inklusionskriterier	PN, ECOG-PS < 3	NIS 5-130, PND≤IIIb	NIS 6-140, PND≤IIIb, KPS≥60%
Primärt effektmått	Δ av NIS+7 vid 24 månader	Δ från baslinjen av mNIS+7 jämfört mot 18 månader	ΔmNIS+7 vid 9 månader
Sekundära effektmått	NIS, NIS-LL, SF-36, mBMI, Kumamoto vid 24 månader	Δ från baslinjen avseende Norfolk QOL-DN	Δ från baslinjen avseende Norfolk QOL-DN, NIS-LL
Avhopsfrekvens	Hög och asymetrisk (högre i placebogruppen)	Låg	Låg
<u>Baslinjekaraktäristika</u>			
Andel män n (%)	87 (66.9%)	167 (74)	106 (64.6)
Mutationer antal (%)	V30M 71 (54.6%) Non-V30M 59 (45.4%)	V30M 96 (43) Non-V30M 129 (57) Early onset <50 år 23 (10)	V30M 74 (45.1) Non V30M 90 (54.9) Early onset <50 år 33 (20.1)
Studieländer	USA, Italien, Japan, Sverige, Storbritannien,	USA, Argentina, Australien, Brasilien, Bulgarien, Kanada,	USA, Argentina, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien,

	Cypern, Frankrike, Tyskland, Italien, Japan, Malaysia, México, Nederländerna, Portugal, Sydkorea, Spanien, Sverige, Taiwan, Turkiet och Storbritannien.	Kanada, Cypern, Frankrike, Tyskland, Grekland, Italien, Japan, Malaysia, México, Nederländerna, Sydkorea, Spanien, Sverige, Taiwan, Storbritannien
--	---	--

Analysen har utförts för effektmåttet NIS-LL.² ITC:n visar inga statistiskt signifikanta skillnader för sjukdomsprogression uppmätt med NIS-LL mellan diflunisal och vutrisiran. Baserat på TLV:s tidigare bedömning, att vutrisiran och patisiran har jämförbar effekt, antar företaget att diflunisal och patisiran har jämförbar effekt.

TLV:s diskussion

Indirekta jämförelser innebär stor osäkerhet och bedöms inte ha samma bevisgrad som direkt jämförande studier. Giltigheten för resultat från indirekta jämförelser beror på om studierna som ligger till grund för jämförelsen uppfyller antagandet om jämförbarhet med avseende på design och patientkaraktäristika.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till diflunisal i denna utredning är inget tillägg till bästa understödjande vård. Med anledning av detta finns det inte något behov av att göra en bedömning av relativ effekt för diflunisal jämfört med någon av de andra behandlingarna. TLV bedömer att det är rimligt att bedömning av relativ effekt baseras på den pivotala studien av Berk et al i vilken diflunisals effekt gentemot placebo utvärderas.

TLV bedömer att den kliniska evidensen som ligger till grund för bedömningen av den relativa effekten har låg grad av osäkerhet då studien har lämplig design då den är randomiserad, placebokontrollerad och dubbelblindad samt att resultatet har god överförbarhet till den avsedda patientgruppen.

Långtidseffekten av behandling med diflunisal hos patienter med hATTR-amyloidos och polyneuropati har inte utvärderats, dock noterar TLV att diflunisal har använts för behandling av ATTR-amyloidos med polyneuropati i över 10 år i vissa EU- och icke-EU-länder trots att det aldrig har godkänts för detta användningsområde.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling med diflunisal har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende progressionen av den neurologiska försämringen hos patienter med hATTR-amyloidos och polyneuropati. Bedömningen baseras på en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie på patienter med ärftlig transtyretylaminamyloidos med polyneuropati. TLV konstaterar att diflunisal reducerar progressionen av den neurologiska försämringen och bibehåller livskvaliteten jämfört med placebo hos den utvärderade patientgruppen.

TLV bedömer att den kliniska evidensen som ligger till grund för bedömningen av den relativa effekten har låg grad av osäkerhet då studien har lämplig design då den är randomiserad, placebokontrollerad och dubbelblindad samt att resultatet har god överförbarhet till den avsedda patientgruppen.

² NIS-LL= Neuropathy Impairment Score lower limbs

7 Särskilda kriterier för läkemedel vid mycket sällsynta tillstånd

TLV ska under vissa förutsättningar acceptera en högre kostnad i förhållande till hälsovinsten för ett läkemedel för mycket sällsynta hälsotillstånd, jämfört med ett läkemedel för mer vanliga men lika svåra hälsotillstånd. För att TLV ska acceptera en högre kostnad ska hälsotillståndet vara mycket sällsynt och ha en mycket hög svårighetsgrad och läkemedlet ska ge en kliniskt relevant hälsovinster. Om dessa kriterier är uppfyllda är det två faktorer som avgör hur hög kostnad TLV kan acceptera: graden av sällsynthet och graden av osäkerhet i den hälsoekonomiska utvärderingen. TLV beräknar ett index för att få ett mått på tillståndets sällsynthet. För att beräkna index utgår TLV från antalet patienter som under ett år har hälsotillståndet (prevalens) och hur många nya patienter som tillkommer varje år (incidens). Bedömningen utgår som huvudregel från den patientgrupp som motsvarar läkemedlets samtliga godkända indikationer. I undantagsfall får bedömningen ta hänsyn till förhållanden i andra länder, till exempel om ett hälsotillstånd har en hög förekomst i Sverige men är ovanligt i resten av världen. För att TLV ska acceptera en högre kostnad ska sällsynthetsindex inte överstiga cirka 100. Ju lägre sällsynthetsindex, desto högre kostnad i förhållande till hälsovinsten kan TLV acceptera.

För information om incidens och prevalens av patienter med ärftlig transtyretinamyloidos har TLV utgått från en publikation av Schmidt et al., från 2018 [14]. Författarna till denna publikation anger en global prevalens i spannet cirka 10 000–40 000 patienter med sjukdomen. Prevalensen uppskattas vara 1–2 personer per 100 000 invånare i hela Sverige, medan motsvarande siffra för Norrbotten och Västerbotten är cirka 50 per 100 000 invånare. Det uppskattas att totalt cirka 450 personer i Sverige lever med ATTRv-amyloidos [5].

TLV:s diskussion

Baserat på prevalens och incidens i Sverige överstiger sällsynthetsindex 100. Den globala prevalensen tyder på att det är en sällsynt sjukdom. TLV bedömer att Attrogy inte uppfyller kriterierna för att TLV ska acceptera en högre kostnad än vanligtvis för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Detta, eftersom sällsynthetsindex överstiger 100. I undantagsfall får bedömningen ta hänsyn till förhållanden i andra länder, till exempel om ett hälsotillstånd är mycket sällsynt internationellt men har en betydligt högre förekomst i Sverige. TLV har inte funnit tillräckligt stöd för att kunna säkerställa att så är fallet. Sammantaget bedömer därför TLV att kriterierna för en högre accepterad kostnad i detta fall inte är uppfyllda.

TLV:s bedömning: TLV bedömer sammantaget att kriterierna för att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad inte är uppfyllda för Attrogy.

8 Hälsoekonomi

8.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företagets hälsoekonomiska analys baseras på en Markov-modell. I analysen jämförs Attrogy i tillägg till bästa understödjande vård (BSC) med endast bästa understödjande vård. Bäst understödjande vård inkluderar olika typer av symtomatisk vård, levertransplantation och hjälpmedel. Företaget antar att behandling med Attrogy i tillägg till BSC förskjuter tid till att patienten hamnar i ett sämre hälsotillstånd och förbättrar sjukdomstillståndet jämfört med endast BSC. Förskjutningen av sjukdomsprogress antas leda till lägre kostnader samt till ett ökat antal kvalitetsjusterade levnadsår i jämförelse med BSC.

Den hälsoekonomiska modellen inkluderar fyra hälsotillstånd som återspeglar ATTRv-amyloidosis patientens kliniska stadier enligt klassificeringssystemet vid familjär Amyloid Polyneuropati (FAP):

- FAP-stadium 1: bibehållen gångförmåga utan hjälpmedel
- FAP-stadium 2: bibehållen gångförmåga med hjälpmedel
- FAP-stadium 3: rullstolsburen eller sängbunden
- Död

Den modellerade populationen utgörs av vuxna patienter som påbörjar modellen i stadium 1 eller 2, i enlighet med den godkända indikationen för Attrogy. Patienter antas ha en årlig sannolikhet att förflyttas till sämre hälsotillstånd, men patienten antas även kunna förflytta sig till bättre hälsotillstånd då den står på behandling med Attrogy. Kostnader, frekvens av resursförbrukning och patientens hälsorelaterade livskvalitet kopplas till respektive hälsotillstånd. I modellen antas att patienter kan avlida till följd av sjukdomen eller annan orsak, varpå de förflyttas till hälsotillståndet "död".

I modellen antas ett begränsat samhällsperspektiv med en livstidshorisont om [--] år. Cykellängden är [-----] och både kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

Patientkaraktäristika vid baslinjen presenteras i tabell 3. Företaget utgår från TLV:s tidigare utredning Onpattro med dnr. 649/2018 för fördelning av patienter i respektive FAP-stadium, övriga antagande är baserade på företagets kliniska studie Berk et al. (2013) [11]. Företaget har använt klassificeringsschemat för konvertering av PND-stadium till FAP-stadium från Onpattro (dnr 649/2018) för att ta fram baslinjefördelningen i modellen.

Tabell 3. Patientkaraktäristika vid baslinjen i företagets grundscenario.

Patientkaraktäristika		Referens
Ålder	60 år	[11]
Andel män	67 %	[11]
Fördelning av hälsotillstånd vid baslinjen	Stadie 1: 25,3 % Stadie 2: 74,8 % Stadie 3: 0,0 %	Onpattro dnr. 649/2018.

Tabell 4. Klassificeringssystem för sjukdomsstadier inom familjär amyloidosis med polyneuropati vid konvertering av PND- och FAP-stadium (Onpattro 649/2018).

FAP stadium	PND poäng
0 = inga symptom	0 = inga symptom
1 = bevarad gångförmåga	1 = känselstörning i extremiteter, men bevarad gångförmåga
2 = behov av gånghjälpmedel	2 = svårigheter att promenera, men behöver inte käpp 3A = en käpp behövs för promenad 3B = två käppar behövs för promenad
3 = rullstolsbunden eller sängbunden	4 = rullstolsbunden eller sängbunden

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets modell i huvudsak reflekterar kliniskt relevanta hälsotillstånd förknippade med sjukdomen. TLV anser dock att det är osäkert om företagets antagande om förflyttningar till bättre hälsotillstånd för de patienter som står på behandling med Attrogy är rimlig i klinisk praxis. TLV:s kliniska expert uppger att patienter på behandling med Attrogy inte förväntas förbättras till bättre hälsotillstånd under behandling utan att behandlingen fördröjer tid till progression till sämre hälsotillstånd.

TLV anser att det är mer relevant att utgå från fördelningen av patienter i respektive hälsotillstånd vid baslinjen från den kliniska studien för Attrogy av Berk et al. Detta styrks även av att det är i linje med övriga baslinjekaraktéristiska i företagets modell som hämtas från den kliniska studien för Attrogy. TLV utgår från att 40,2 procent av patienterna befinner sig i stadium 1 och 59,8 procent i stadium 2 vid baslinjen. Inga patienter antas påbörja modellen i stadium 3 eftersom detta stadium är utanför ansökt indikation. Antalet patienter i den kliniska studien som befann sig i stadium 3 exkluderas från beräkningarna så att andelen i respektive stadium fördelas i stadierna 1 och 2. TLV använder klassificeringsschemat från utredningen av Onpattro (dnr 649/2018) för att räkna om PND-stadium i företagets kliniska studier till FAP-stadium.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets modellstruktur är rimlig som utgångspunkt för att utvärdera kostnader och effekter av behandling med Attrogy jämfört med BSC.

TLV bedömer dock att det är rimligare att utgå från den fördelning i respektive hälsotillstånd som uppmättes i den kliniska studien för Attrogy än från tidigare utredning (dnr 649/2018). Den kliniska studien speglar den utvärderade patientgruppen i högre grad. TLV konverterar däremot PND-stadierna till FAP-stadier i enlighet med utredningen av Onpattro (dnr 649/2018).

8.2 Effektmått

I den hälsoekonomiska modellen antas Attrogy bromsa progressionen av sjukdomen och förbättra patienters neurologiska funktioner jämfört med endast bästa understödjande vård. Effekten av Attrogy modelleras som en [----] sannolikhet för förflyttning till sämre och bättre hälsotillstånd. Detta antas leda till minskad resursförbrukning, minskad risk för levertransplantation och död.

8.2.1 Klinisk effekt

Företaget modellerar patienternas sjukdomsprogression med hjälp av övergångssannolikheter mellan de olika hälsotillstånden. Övergångssannolikheterna i företagets grundscenario baseras på en [-----]rapport från [-----] [10]. Företaget hävdar att Attrogy och Onpattro har jämförbar effekt på sjukdomsprogressionen därav har företaget valt att använda övergångssannolikheter från [-----]. Till stöd för detta har de kommit in med en indirekt jämförelse som visar på jämförbar effekt (se avsnitt 6.2). Övergångssannolikheterna visar den [-----] sannolikheten för patienten att förflytta sig till ett bättre och sämre hälsotillstånd för Attrogy och BSC. Företaget antar att patienter som behandlas med Attrogy, utöver fördröjd sjukdomsprogression även kan förbättras då de står på behandling, vilket innebär att de kan förflyttas från ett sämre till ett bättre hälsotillstånd. Företaget har i sin analys antagit att patienterna som enligt [-----] inkluderas in i stadium 3. I tabell 5 och 6 redovisas övergångssannolikheterna i företagets modell.

Tabell 5. Företagets antaganden om övergångssannolikheter för Attrogy.

Attrogy	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
---------	-----------	-----------	-----------

Från \ Till			
Stadium 1	----	----	----
Stadium 2	----	----	----
Stadium 3	----	----	----

Tabell 6. Företagets antaganden om övergångssannolikheter för bästa understödjande vård.

BSC			
Från \ Till	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Stadium 1	----	----	----
Stadium 2	----	----	----
Stadium 3	----	----	----

Mortalitet

Företaget antar att varje FAP-stadium är förknippad med en specifik mortalitetsrisk. Företaget tillämpar stadiumspecifika hasardkvoter (HR) för mortalitet genom att justera åldersspecifik mortalitet i den allmänna befolkningen med hasardkvoter som har härletts från [-----]
----- (se tabell 7).

Tabell 7. Företagets antagande om mortalitetsrisk.

Mortalitetsrisk	FAP 1	FAP 2	FAP 3
HR	----	----	----

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets antagande om att patienter som behandlas med Attrogy, utöver långsammare sjukdomsprogression även kan förbättras på behandling (förflyttning från ett sämre stadium till ett bättre stadium) saknar evidens. Det finns inget stöd för detta antagande i den kliniska studien (Berk et al., 2013), men studien var heller inte designad för att påvisa förbättring. TLV:s kliniska expert uppger att det inte är rimligt att anta att patienter på behandling med Attrogy kommer att förflytta sig till ett bättre FAP-stadium under pågående behandling. Sjukdomen betraktas som irreversibel och det är därför inte motiverat att tillåta förbättring i modellen. Sammantaget anser TLV att det finns viss evidens för förbättring på enskilda mått, såsom livskvalitet eller vissa hjärtparametrar, men ingen evidens för att behandling med Attrogy regelmässigt gör att patienter förflyttar sig tillbaka till bättre FAP-stadium. Mot bakgrund av att klinisk evidens saknas samt med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert justerar TLV övergångssannolikheterna så att ingen patient kan förflyttas till ett bättre hälsotillstånd.

Det finns flera osäkerheter kopplade till hur sjukdomsprogressionen modellerats i företagets analys. [-----] utgör den primära källan för övergångssannolikheterna, men dessa tabeller inkluderar död som ett separat hälsotillstånd (se bilaga 1). Eftersom modellen redan tillämpar stadiumspecifika mortalitetsrisker (HR) behöver andelen patienter i hälsotillståndet död exkluderas från övergångssannolikhetsmatriserna där de inkluderats i stadium 3, för att undvika dubbelräkning av mortalitet i modellen. TLV exkluderar därför andelen patienter som förflyttats till hälsotillståndet död från övergångssannolikhetsberäkningarna och normaliserar till ett.

Samtidigt kvarstår osäkerheter avseende modellering av sjukdomsprogressionen utifrån företagets inkomna underlag. Avsaknaden av modellering på direkta data för Attrogy jämfört med bästa understödjande vård gör att antagandet är förenat med hög osäkerhet, vilket bör beaktas i den samlade värderingen av den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets modellering som innebär att patienter kan förflyttas till ett bättre hälsotillstånd saknar stöd i tillgänglig evidens och bedöms inte vara rimligt. TLV justerar därför övergångssannolikheterna så att förbättring inte tillåts.

Vidare bedömer TLV att företagets inkludering av hälsotillståndet död i stadium 3 leder till dubbelräkning av mortalitet eftersom modellen redan tillämpar stadiumspecifika mortalitetsrisker. TLV exkluderar därför andelen patienter i hälsotillståndet död från företagets övergångssannolikheter.

Sammantaget bedömer TLV att det finns kvarvarande osäkerheter gällande antaganden rörande progressionstakten eftersom dessa inte är baserade på patienter på behandling med Attrogy eller baseras på företagets kliniska data.

8.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen antas de senare hälsotillstånden som är förknippade med en större sjukdomsburda medföra en lägre livskvalitet. Företaget hämtar livskvalitetsvikterna från en [-----] vuxna med ATTRv-amyloidosis, [-----] [15]. Studien rapporterar livskvalitetsvikter uppdelade efter [-----], vilka har liknande definitioner som [-----], livskvalitetsvikterna har mätts med [-----] [16].

Företaget anger att det finns osäkerheter gällande överförbarheten mellan [-----] och den hälsoekonomiska analysen. Företaget anger att patientpopulationen i [-----] var yngre och bestod av en större andel män jämfört med den population som modelleras i den hälsoekonomiska analysen. Vidare lyfter företaget att en begränsning med [-----] är att [-----].

Företaget hänvisar till att liknande neurologiska sjukdomar, såsom MS, kan användas för att motivera en lägre livskvalitetsvikt om [-----] i stadium 3 och även att negativa vikter inte är ovanliga. Företagets kliniska expert har uppgett att en livskvalitet om [-----] kan vara rimligt att utgå ifrån för att skatta patientens livskvalitet i stadium 3. Expertens skattning baseras på antagandet att [-----]. I företagets grundscenario i ärendet med [-----] skattades livskvaliteten hos MS-patienter som är rullstolsburna till [-----], medan sängliggande patienter har negativa vikter om [-----]. De nyttovikter som används i modellen redovisas i tabell 8.

Tabell 8. Företagets antagande om patienternas hälsorelaterade livskvalitet.

FAP-stadium	Hälsorelaterad livskvalitet
Stadium 1	[-----]
Stadium 2	[-----]
Stadium 3	[-----]

Anhörigas livskvalitet

Företaget inkluderar i sin hälsoekonomiska analys att anhöriga till patienter med ATTRv-amyloidosis påverkas. Anhörigas hälsorelaterade livskvalitet inkluderas i modellen genom en schablonmetod som föreslagits av TLV. Metoden innebär att en ytterligare livskvalitetsvinst tilldelas vårdgivare, motsvarande 50 procent av den förbättring i livskvalitet som observeras hos patienterna på behandling med Attrogy. Denna vinst appliceras under den period då patienterna i BSC-armen fortfarande är vid liv. Företagets antagande bygger därmed på ett proportionellt samband mellan förbättrad patientlivskvalitet och förbättrad livskvalitet för deras närstående, alltså ett schablonvärde och inte ett empiriskt uppmätt utfall (dnr 1868/2021, TLV 2022)[17].

TLV:s diskussion

TLV noterar, likt företaget, att patienterna i studien företaget hämtat livskvalitetsvikterna från är yngre och att överförbarheten till svensk kontext är osäker. TLV:s kliniska expert anger att

det finns skillnader mellan den svenska populationen som är aktuell för behandling och populationen i studien, men att symptom bilden i helhet är densamma mellan dessa två populationer. Studien är baserad på registerdata och har många respondenter i stadium 1 och 2, däremot uppgår andelen respondenter i stadium 3 enbart till [--] procent. TLV anser därför att det råder stor osäkerhet gällande livskvalitetsskattningarna för patienter i stadium 3 eftersom det är baserade på väldigt få individer. Vidare anser TLV att en livskvalitetsvikt om [--], som är väldigt nära en livskvalitet motsvarande död (livskvalitetsvikt på noll), inte är rimlig att anta för alla patienter som är antingen rullstolsburna eller sängliggande.

I [-----] hämtas från, hämtas livskvalitetsskattningar för stadium 3 från en studie av [-----] [10, 18]. I den studien rapporteras livskvalitetsskattningar av patienter både [-----]. Andelen patienter i stadium 3 var högre än andelen respondenter i företagets underlag och livskvaliteten skattades till [---]. TLV anser att patientrapporterade data och studiedata bör ligga till grund för den hälsoekonomiska analysen när sådana finns tillgängliga. Studien av [-----], har en högre andel patienter i stadium 3, och bedöms därför ha ett högre bevisvärde än företagets studie och företagets kliniska experts skattning [18].

Företaget framför att sjukdomar som MS och ALS är liknande sjukdomstillstånd som ATTRv-amyloidosis. TLV anser att det kan vara rimligt att jämföra livskvalitetsvikter mellan dessa tillstånd. I Qalsody, ärende med dnr. 2009/2023 skattades ALS-patienter i slutstadiet (stadium 4) till en livskvalitetsvikt om 0,15 mätt med instrumentet EQ-5D-3L. Dessa patienter hade då total förlust av funktioner avseende gång/rörlighet, arm- och handfunktion, tal/kommunikation samt sväljning/nutrition. Företagets kliniska studier uppmätte vikter mellan 0,15 och 0,31. TLV bedömde i dnr 2009/2023 att det var rimligt att utgå från 0,18 för att harmonisera skillnaderna mellan de tre sista stadierna, då stadiet dessförinnan visade inkonsekventa vikter.

Mot bakgrund av att stadium 3 omfattar både rullstolsburna och sängliggande patienter bedömer TLV att en livskvalitetsvikt om [---] är i linje med tidigare utredningar med liknande neurologiska sjukdomstillstånd. Denna nivå bedöms vara mer representativ för en genomsnittspatient i stadium 3 än den lägre nivå [----] som företaget antar.

TLV noterar även att myndigheten i utredningen av Kesimpta (MS) (dnr 711/2021) justerade negativa livskvalitetsvikter, eftersom myndigheten enligt praxis inte tillämpar negativa vikter, det vill säga hälsotillstånd värre än döden (se även bedömningen i ärendet Fintepla, dnr. 1120/2024).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets skattning av livskvalitet är förenat med osäkerhet eftersom populationen i studien var yngre och dataunderlaget för att skatta patienter i stadium 3 är baserat på ett fåtal individer. TLV anser att en livskvalitetsvikt om [--], som är väldigt nära en livskvalitet motsvarande död (noll), inte är representativt för alla patienter i stadium 3. TLV justerar företagets antagande om livskvalitet i stadium 3 i enlighet med [-----].

Vidare bedömer TLV att det kvarstår stora osäkerheter avseende hur och i vilken utsträckning behandling med Attrogy påverkar livskvaliteten hos anhöriga till patienter med ATTRv-amyloidosis. Enligt TLV:s rådande praxis exkluderas antagande om anhörigas livskvalitet i TLV:s grundscenario. TLV anser dock att det är rimligt att anta att livskvaliteten för anhöriga till patienter med ATTRv-amyloidosis påverkas och visar i känslighetsanalyser hur detta påverkar resultatet.

8.3 Kostnader

8.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Attrogy är 120 548 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter i styrkan 250 mg. Den rekommenderade dosen av Attrogy är en tablett på 250 mg som tas två gånger dagligen. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 881 000 kronor per patient och år.

Läkemedelsföljsamhet

I den kliniska studien från Berk et al. (2013) definierades följsamhet som att patienten tagit minst 80 procent av ordinerade tabletter. Efter 24 månader uppfyllde 85,4 procent av patienterna i diflunisal-armen denna definition och vid 12 månader hade placeboarmen 100 procent och diflunisal 91,8 procent följsamhet till behandling. Företaget antar en 90 procentig läkemedelsföljsamhet i den hälsoekonomiska analysen. Vid 90 procent följsamhet är behandlingskostnaden per år och patient cirka 792 500 kr.

8.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för vård bestående av sjukdomsmonitorering, rutinkontroller, sjukhusinläggningar, behov av stöd (personlig assistans och kommunala insatser) och akutsjukvård, samt kostnader för patienter som har behov av levertransplantation eller andra operationer. Företagets antagande om resursutnyttjande och frekvens av vård baseras på utlåtande från företagets kliniska expert. Samtliga enhetskostnader för resursutnyttjande är hämtade från Södra sjukvårdsregionen prislista (2026), se tabell 9.

Tabell 9. Företagets antagande om frekvens av resursutnyttjande.

Typ av resurs	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Enhetskostnad	Källa
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	Företagets kliniska expert, [19] [20]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	

Företagets antagande om andelen patienter i behov olika engångsinsatser och stöd visas i tabell 10. Företaget antar att behandling med Attrogy minskar behovet av levertransplantation. Enligt företagets kliniska expert skulle cirka [-----] av patienterna avsluta behandling med Attrogy i stadium 1, respektive [-----] i stadium 2 för att genomgå en levertransplantation. Motsvarande antagande för BSC är [-----] för stadium 1 respektive stadium 2.

Företaget inkluderar även kostnader för att en andel av patienterna har behov av personlig assistans eller annat stödbehov. Kostnaden för personlig assistans baseras på schablonbeloppet för assistansersättning från Försäkringskassan (2026) [21]. [-----].

Företaget anser att sjukdomsbördan är betydande för patienter, anhöriga och hälso- och sjukvården, eftersom det kräver resor, monitorering och behandlingen är komplex (Galán et al., 2021 [22]). Enligt företagets kliniska expert har cirka [---] procent av patienterna i stadium 2 ett assistansbehov [-----], medan

motsvarande andel i stadium 3 är cirka [-----]. Assistansen kan ges av såväl anhöriga som hälso- och vårdpersonal, och i analysen antas att [-----], medan assistans från anhöriga inte medför någon kostnad. Företaget hävdar att de kommunala ersättningsbeloppen skiljer sig mellan regioner och kommuner och har därför [-----].

Tabell 10. Företagets antagande om andel patienter i behov av stöd eller engångsinsatser.

Andel patienter i behov av stöd eller engångsinsatser	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Enhetskostnad	Källa
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	Företagets kliniska expert, [19]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[23]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[-----]	TLV (2018), Onpattro, dnr 649/2018,[24] inflationsjusterat
[-----]	[---]	[---]	[---]		Företagets kliniska expert
[-----]	[---]	[---]	[---]	348 kr	[21]

TLV:s diskussion

Läkemedelsföljsamhet

TLV anser att företagets antagande om en 90 procentig läkemedelsföljsamhet i den hälsoekonomiska analysen är förenat med osäkerhet eftersom det finns en risk att läkemedelskostnaderna underskattas. TLV anser det mer rimligt att utgå från en 100 procentig följsamhet i den hälsoekonomiska analysen eftersom antagandet har en inverkan på resultatet. Enligt rekommendationer avseende läkemedelsbehandling från LOK (nätverket för Sveriges läkemedelskommiteér) ska patienterna ha visat att de kan upprätthålla god följsamhet till behandlingen.

Antagande om frekvens av resursutnyttjande och kostnader

TLV:s kliniska expert håller i helhet med om företagets antaganden gällande resursutnyttjande men noterar att antaganden om andelar och frekvens i vissa stadier kan vara något överskattade eftersom det finns viss variation mellan sjukhus. TLV anser att det är rimligt att utgå från företagets skattningar i den hälsoekonomiska analysen. Vidare är även flera av antagandena i linje med en rapport från Svenska transtyretinamyloidosis-registret (SveATTR, Stenberg 2025)[25]. TLV justerar kostnaden för levertransplantation från Södrasjukvårdsregionens prislistan 2025 till Södrasjukvårdsregionens prislista 2026 [19].

Antagande om levertransplantation

TLV anser att företagets antagande om andelen patienter som i respektive behandlingsarm behöver en levertransplantation är förenat med hög osäkerhet. Det finns ingen publicerad evidens som visar att behandling med Attrogy minskar behovet av levertransplantation jämfört

mot behandling med BSC. TLV:s kliniska expert anger att det är högt skattat att anta att [-----] procent genomgår en levertransplantation, då registerdata visar att en lägre andel genomgått levertransplantation. Innan patienter hade tillgång till effektiv behandling var levertransplantation ett vanligt behandlingsalternativ och enligt SveATTR hade 15 procent av ATTRv patienterna genomgått levertransplantation mellan 1990 och 2020 (Stenberg, 2025).

Enligt TLV:s expert är beslut om levertransplantation inte baserade på om patienten behandlades med diflunisal eller inte, utan på faktorer såsom sjukdomsstadium, ålder, genotyp och sjukdomsprogress. Beslutet om transplantation kom oavsett vilken behandling patienterna stod på. Behandling med diflunisal avslutades inför en eventuell transplantation. I den kliniska studien avbröt cirka 52 procent av patienterna behandling inom två år. De två vanligaste orsakerna till avbrott var sjukdomsprogression och levertransplantation. Levertransplantation förekom i båda behandlingsarmarna och användes parallellt med läkemedelsbehandling, inte beroende av Attrogys behandlingseffekt. Totalt avbröt 16 av 130 patienter för levertransplantation under studiens tvååriga uppföljningstid, vilket motsvarar cirka 12 procent (6 procent per år).

TLV anser att andelen patienter som genomgick en levertransplantation i den kliniska studien kan antas spegla klinisk praxis där levertransplantation utgör den enda sjukdomsmodifierade behandlingsalternativet vid sjukdomsprogression trots läkemedelsbehandling. TLV utgår därför från att 6 procent av patienterna i både stadium 1 och stadium 2 genomgår levertransplantation årligen baserat på data från kliniska studien och expertutlåtande. TLV gör ingen skillnad i andel mellan behandlingsarmarna baserat på utlåtande från TLV:s kliniska expert och eftersom detta även riskerar att dubbelräkna effekten. Antagandet är i linje med tidigare utredning, dnr. 649/2018.

Antagande om personlig assistans

TLV anser att företagets antaganden för stadium 2, trots osäkerheter i uppskattningen, kan inkluderas i den hälsoekonomiska analysen [-----] eftersom det har en marginell påverkan på resultatet. TLV anser att antaganden om behov av personlig assistans och kommunala stödinsatser i stadium 3 är förenade med hög osäkerhet. Officiell statistik saknas för perioden före 2018 och Försäkringskassan har uppgett att inga beslut om personlig assistans har fattats för aktuell diagnoskod efter 2018. Kliniska expertutlåtanden och uppgifter från patientorganisationer ger dessutom stora skillnader i skattningar av omfattningen av patienternas behov av stöd.

Baserat på utlåtande från företagets kliniska expert antar företaget att en [-----] andel patienter i stadium 3 har behov av personlig assistans, både avseende andel patienter och [-----]. Företaget motiverar antagandet med att stödbehov förekommer i senare sjukdomsstadier och att det vore alltför restriktivt att anta att behovet av stödinsatser [-----]. Företaget hänvisar även till patientföreningen FAMY:s enkätundersökning som stöd för att kommunala insatser förekommer i patientgruppen, även om omfattningen är osäker.

TLV konstaterar att personlig assistans enligt gällande regelverk inte kan beviljas efter 66 års ålder. Med en genomsnittlig ålder vid diagnos om cirka 60 år innebär detta att många patienter når stadium 3 efter 66 års ålder och därmed i stället erhåller kommunala stödinsatser, såsom hemtjänst. TLV:s kliniska expert uppger att personlig assistans förekommer i begränsad utsträckning, men anger samtidigt att vissa patienter har behov av kommunala stödinsatser i senare sjukdomsstadier.

När det gäller kostnader för kommunala insatser visar SKR:s publikation *Kostnad per brukare – Vård och omsorg om äldre och personer med funktionsnedsättning* att kostnaden per beviljad hemtjänststimme varierar mellan 309 och 775 kronor. Försäkringskassans schablonersättning för personlig assistans ligger i den nedre delen av detta intervall och kan därför användas som en ungefärlig uppskattning av kostnader för kommunala stödinsatser i

de fall personlig assistans inte är tillgänglig och då ersätta behov av stöd efter 66 års ålder. Patientorganisationen FAMY uppger att cirka [-----] patienter har behov av stöd från hemtjänst eller närstående. Även om dessa uppgifter inte kan betraktas som heltäckande indikerar de att kommunala stödinsatser förekommer i patientgruppen men i betydligt lägre omfattning än vad företagets expert antyder.

Mot bakgrund av den betydande osäkerheten i tillgängliga data bedömer TLV att det inte är motiverat att fullt ut utgå från företagets skattningar. Samtidigt anser TLV, i likhet med företaget, att ett antagande om noll behov av stödinsatser i stadium 3 riskerar att underskatta ett faktiskt resursutnyttjande, vilket stöds av såväl kliniker som patientföreningens uppgifter.

Sammantaget anser TLV att det är rimligt att i grundscenariot utgå från ett genomsnittligt antagande, där [-----] av patienterna i stadium 3 antas ha behov av stödinsatser. Antagande baseras på ett genomsnitt av skattningar utifrån TLV:s kliniska expert, patientföreningen FAMY och företagets expert. Givet osäkerheten i underlaget bedöms detta som en rimlig förenkling i brist på tillgängliga data.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från 100 procents följsamhet, eftersom det annars finns en risk att läkemedelskostnaderna underskattas. TLV bedömer att företagets skattningar av resursutnyttjande är rimliga som utgångspunkt för den hälsoekonomiska analysen.

Vidare bedömer TLV att det saknas stöd för att anta olika sannolikheter för levertransplantation mellan behandlingsarmarna. Eventuella skillnader i behov av transplantation mellan behandlingsarmarna hanteras istället indirekt genom skillnader i sjukdomsprogression (övergångssannolikheter) i modellen. TLV justerar företagets antagande om andel patienter som ges levertransplantation och utgår från att 6 procent av patienterna i både stadium 1 och stadium 2 genomgår levertransplantation årligen baserat på den kliniska studien i respektive behandlingsarm. Detta antagande bedöms vara förenligt med antagande i tidigare ärende dnr. 649/2018 (2,5 % sannolikhet per halvår) och utlåtande från TLV:s kliniska expert.

TLV bedömer att företagets antaganden om behov av stöd för stadium 2 kan accepteras eftersom antagandet har en låg inverkan på resultatet. TLV bedömer att antaganden om personlig assistans i stadium 3, avseende både andel patienter och antal timmar, är förenade med hög osäkerhet. Både företagets expert och TLV:s kliniska expert uppger att stödinsatser förekommer, men i varierande omfattning. Officiella uppgifter saknas för perioden före 2018 och ingen annan tillförlitliga data finns tillgänglig. Mot denna bakgrund bedömer TLV att det är rimligt att i grundscenariot utgå från en förenkling där [-----] av patienterna i stadium 3 antas ha behov av stödinsatser. Antagandet baseras på en sammanvägd skattning från kliniska experter och patientföreningens uppgifter och används som en proxy för behov av stöd, där personlig assistans kan förekomma före 66 års ålder och därefter ersätts av kommunala insatser.

9 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 1,1 miljoner kronor. Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 8.1. och företagets känslighetsanalyser i avsnitt 8.1.3.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Attrogy inom läkemedelsförmåner från den första oktober 2025. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användning av Attrogy till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 8.2 och känslighetsanalyser redovisas i stycke 8.2.3. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, till cirka [-----] kronor. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Attrogy uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 841 000 kronor.

9.1 Företagets grundscenario

9.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget utgår från Onpattro (dnr 649/2018) för att fördela patienter vid baslinjen i respektive hälsotillstånd.
- Företaget utgår från [-----] för antagande om stadium specifik mortalitetsrisk (HR).
- Övergångssannolikheterna hämtas från [-----] för antagande om patienternas progressionstakt.
- Antaganden om livskvalitet hämtas från [-----].
- Anhörigas livskvalitet inkluderas i företagets grundscenario.
- Följsamhet till behandling antas vara 90 procent.

9.1.2 Antagande om patienters resursutnyttjande och frekvens baseras på uppskattningar av företagets kliniska expert. Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppgår läkemedelskostnaden för Attrogy över en livstidshorisont till cirka [-----] kronor. I företagets grundscenario vinner patienter och anhöriga [---] QALYs jämfört med BSC. De inkrementella kostnaderna uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,1 miljoner kronor. Resultatet redovisas nedan i tabell 11.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Attrogy + BSC	Bästa understödjande vård (BSC)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[--] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 093 629 kr		

9.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I tabell 12 redovisas företagets känslighetsanalyser. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan [-----] kronor och [-----] kronor. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är [-----].

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Kostnad/QALY
Grundscenario		1 093 629 kr
Baslinjekarakteristiska (Ålder och andel män, Berk et al, 2013)	APPOLLO (Onpattro dnr 649/2018)	[-----] kr
Livskvalitetsvikter [-----]	[-----] -----]	[-----] kr
	[-----] -----]	[-----] kr
Mortalitetsrisken i stadium 3 [-----] -----]	HR i stadium 3 ökar med 20 %	[-----] kr
	HR i stadium 3 ökar med 50 %	[-----] kr
Totala kostnader i BSC	Minskar med 10 %	[-----] kr
Läkemedelsföljsamhet (90%)	95%	[-----] kr
	85%	[-----] kr
Anhörigas livskvalitet (50% av patienternas ökade QALYs)	25%	[-----] kr
Diskonteringsränta (3%)	0%	[-----] kr
	5%	[-----] kr

9.2 TLV:s grundscenario

9.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- TLV utgår från den kliniska studien Berk et al (2013) för att fördela patienter vid baslinjen i stadium 1 och 2.
- Övergångssannolikheterna hämtas från [-----] för antagande om patienternas progressionstakt. TLV tillåter inte patienter att förflyttas till bättre hälsotillstånd och exkluderar patienter i tillståndet död från beräkning av övergångssannolikheter (annars dubbelräkning av mortalitet).
- Antaganden om livskvalitet hämtas från [-----] i stadium 1 och 2. För stadium 3 utgår TLV från [-----].
- TLV exkluderar anhörigas livskvalitet.
- TLV antar en följsamhet till behandling om 100 procent.
- TLV utgår från att [-----] i stadium 3 har behov av stödinsatser (personlig assistans och/eller kommunala stödinsatser).
- TLV utgår från att 6 procent av patienterna i både stadium 1 och stadium 2 genomgår levertransplantation årligen baserat på data från kliniska studien. TLV gör ingen skillnad i andel levertransplanterade mellan behandlingsarmarna.
- TLV justerar kostnader vid levertransplantation enligt SSPL 2026.

9.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, uppgår läkemedelskostnaden för Attrogy över en livstidshorisont till cirka [-----] kronor.

Patienter vinner [---] QALYs jämfört med BSC och de inkrementella kostnaderna uppgår till cirka [-----] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor, utan hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen. Resultatet redovisas nedan i tabell 13.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Attrogy är kostnaden per vunnet QALY för Attrogy jämfört med BSC cirka 841 000 kronor (se tabell 14).

Tabell 13. Resultat i TLV:s grundscenario utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Attrogy + BSC	Bästa understödjande vård (BSC)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[--] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[-----] kr

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenario, med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Attrogy + BSC	Bästa understödjande vård (BSC)	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[--] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			840 545 kr

9.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser där en parameter justeras i taget för att undersöka hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas. Resultat av TLV:s känslighetsanalyser redovisas i tabell 15 utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY för Attrogy mellan cirka [--] och [-----] kronor i jämförelse med BSC. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är antagandet om Attrogys effekt på sjukdomsprogression, antagande om stödbehov i stadium 3 och livskvalitet. I tabell 16 redovisas TLV:s känslighetsanalyser med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser	Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario	[-----] kr	[----]	[-----] kr
Diskontering (3 %)	0%	[-----] kr	[-----] kr
	5%	[-----] kr	[-----] kr
Tidshorisont (livstid, [--] år)	[--] år	[-----] kr	[-----] kr
	[--] år	[-----] kr	[-----] kr
Fördelning vid baslinjen (kliniska studien)	Onpattro dnr 649/2018	[-----] kr	[-----] kr

Behandlingseffekt (TLV exkluderar antagande om förbättring och patienter i hälsotillståndet död exkluderas)	TLV inkluderar förbättring	[-----] kr	[---]	[-----] kr
	Företagets grundscenario	[-----] kr	[---]	[-----] kr
Läkemedelsföljsamhet (100 %)	95 %	[-----] kr	[---]	[-----] kr
	90 %	[-----] kr	[---]	[-----] kr
Stödbehov i stadium 3, personlig assistans och kommunala insatser [--]	10 %	[-----] kr	[---]	[-----] kr
	20 %	[-----] kr	[---]	[-----] kr
	30 %	[-----] kr	[---]	[-----] kr
	40%	[-----] kr	[---]	[-----] kr
Levertransplantation (6 %)	9%	[-----] kr	[---]	[-----] kr
	12 %	[-----] kr	[---]	[-----] kr
Livskvalitet [-----] i stadie 1 och 2 [-----]	Företagets grundscenario, [-----] för samtliga stadier	[-----] kr	[---]	[-----] kr
Anhörigas livskvalitet (exkluderas)	inkluderas	[-----] kr	[---]	[-----] kr

Tabell 16. TLV:s känslighetsanalyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		[-----] kr	[---]	840 545 kr
Diskontering (3 %)	0%	[-----] kr	[---]	760 856 kr
	5%	[-----] kr	[---]	907 933 kr
Tidshorisont (livstid, [--] år)	[--] år	[-----] kr	[---]	1 196 133 kr
	[--] år	[-----] kr	[---]	863 280 kr
Fördelning vid baslinjen (kliniska studien)	Onpattro dnr 649/2018	[-----] kr	[---]	850 395 kr
Behandlingseffekt (TLV exkluderar antagande om förbättring och patienter i hälsotillståndet död exkluderas)	TLV inkluderar förbättring	[-----] kr	[---]	580 624 kr
	Företagets grundscenario	[-----] kr	[---]	594 104 kr
Läkemedelsföljsamhet (100 %)	95 %	[-----] kr	[---]	764 733 kr
	90 %	[-----] kr	[---]	688 920 kr
Stödbehov i stadium 3, personlig assistans och kommunala insatser [--]	10 %	[-----] kr	[---]	1 040 504 kr
	20 %	[-----] kr	[---]	790 555 kr
	30 %	[-----] kr	[---]	540 606 kr
	40%	[-----] kr	[---]	290 657 kr
Levertransplantation (6 %)	9%	[-----] kr	[---]	826 662 kr
	12 %	[-----] kr	[---]	812 578 kr
Livskvalitet [-----] i stadie 1 och 2 [-----]	Företagets grundscenario, [-----] för samtliga stadier	[-----] kr	[---]	683 145 kr
Anhörigas livskvalitet (exkluderas)	inkluderas	[-----] kr	[---]	648 537 kr

9.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Attrogy jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård till cirka [-----] kronor. TLV har identifierat ett flertal osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och har justerat flera antaganden. TLV justerar företagets antagande om Attrogys effekt, hur snabbt patienter kan antas försämrats och förbättras, samt även hur stor andel av patienterna som ges levertransplantation. TLV justerar också företagets antagande om fördelning av patienterna i respektive hälsotillstånd vid behandlingsstart, läkemedelsföljsamhet, stödbehov och antagande om patienternas hälsorelaterade livskvalitet i stadium 3 samt anhörigas livskvalitet. Trots att flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen justerats anser TLV att osäkerheter kvarstår. Det grundar sig främst i osäkerheten kring antaganden om Attrogys modellerade effekt och avsaknaden av direkt data på sjukdomsprogression på patienter med behandling av Attrogy jämfört med placebo. Antagande om mortalitetsrisk för patienter är också osäkra eftersom de baseras på en liten datamängd. Dessa variabler har en påverkan på kostnaden per vunnet QALY. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan [-----] kronor.

TLV har haft överläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget, så kallade trepartsöverläggningar. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Attrogy till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaden för användning av Attrogy inom läkemedelsförmåner minskar. Underlaget från sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende. Vid beaktande av sidoöverenskommelsen minskar läkemedelskostnaderna och även känsligheten på resultatet. I TLV:s grundscenario och med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 841 000 kronor. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen överstiger inte kostnaden i förhållande till nyttan av behandlingen vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

10 Regler och praxis

10.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

10.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

11 Referenser

-
- [1] Socialstyrelsen. "Ärftlig transtyretinamyloidosis." <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/arftlig-transtyretinamyloidosis/> (accessed 2025-10-27, 2025).
 - [2] S. o. U. NHV-enheterna i Umeå. "Nationella riktlinjer för systemisk amyloidosis." <https://www.karolinska.se/48fee6/globalassets/global/1-teman/tema-hjarta-karl-och-neuro/me-kardiologi/nhv-riktlinjer-systemisk-amyloidosis-v1.0-1.pdf> (accessed).
 - [3] LOK. "Läkemedelsbehandling vid ärftlig transtyretinamyloidosis (ATTRv, Skelleftesjukan)." <https://samverkanlakemedel.se/natverket-lok/rekommendationer-fran-lok/rekommendationer/2025-10-15-lakemedelsbehandling-vid-arftlig-transtyretinamyloidosis-atrv-skelleftesjukan> (accessed 2025-10-27, 2025).
 - [4] D. Adams, "Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy," (in eng), *The Adv Neurol Disord*, vol. 6, no. 2, pp. 129-39, Mar 2013, doi: 10.1177/1756285612470192.
 - [5] NT-rådet, "Onpattro (patisiran) och Tegsedi (inotersen) vid ärftlig transtyretinamyloidosis," 2025. Accessed: 2025-10-27. [Online]. Available: <https://samverkanlakemedel.se/download/18.146aee92198e6136d5e281d/1756798085833/Onpattro%20och%20Tegsedi%202025-09-02.pdf>
 - [6] Socialstyrelsen. "Ärftlig transtyretinamyloidosis." Socialstyrelsen. <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta->

- halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/arftlig-transtyretinamyloidos/ (accessed 20250530, 2025).
- [7] J. L. Berk *et al.*, "Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 310, no. 24, pp. 2658-67, Dec 25 2013, doi: 10.1001/jama.2013.283815.
- [8] Läkemedelverket, "Produktresumé Attrogy," 2025. Accessed: 2026-06-25.
- [9] "Produktresumé Attrogy."
- [10] [-----]

-----]
- [11] J. L. Berk *et al.*, "Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial," (in eng), *Jama*, vol. 310, no. 24, pp. 2658-67, Dec 25 2013, doi: 10.1001/jama.2013.283815.
- [12] D. Adams *et al.*, "Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis," *N Engl J Med*, vol. 379, no. 1, pp. 11-21, Jul 5 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
- [13] D. Adams, I. L. Tournev, and M. S. Taylor, "Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial," *Amyloid*, vol. 30, no. 1, pp. 1-9, 2023.
- [14] H. H. Schmidt *et al.*, "Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy," (in eng), *Muscle Nerve*, vol. 57, no. 5, pp. 829-837, May 2018, doi: 10.1002/mus.26034.
- [15] [-----]

-----].
- [16] [-----]

-----].
- [17] TLV, "Beräkning och betalning Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin ", www.tlv.se, 2022. [Online]. Available: https://www.tlv.se/download/18.2e6fc6bd1804dae423a9b322/1651468778330/rapp_ort_atmp_och_precisionsmedicin_2022_dnr_1868-2021.pdf
- [18] [-----]

-----].
- [19] S. sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar," 2026. Accessed: 2026-08-03. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/verksamhet/regionala-priser-och-ersattningar/>
- [20] R. S. o. S. sjukvårdsregionen, "Prislistor laboratoriemedicin Södra sjukvårdsregionen ", 2025. Accessed: 2026-08-03. [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/patientadministration/avgifter-och-prislistor/prislistor-laboratoriemedicin/>
- [21] Försäkringskassan. "Prisbasbelopp och andra belopp som gäller för olika ersättningar och bidrag just nu." <https://www.forsakringskassan.se/privatperson/e-tjanster-blanketter-och-informationsmaterial/aktuella-belopp> (accessed 08-03, 2026).
- [22] L. Galan *et al.*, "Estimating the annual economic burden for the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy in Spain," (in eng), *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, vol. 21, no. 5, pp. 967-973, Oct 2021, doi: 10.1080/14737167.2021.1900738.

- [23] Vårdgivarguiden. "Avgifter vid korttidsförskrivning " <https://vardgivarguiden.se/kunskapsstod/hjalpmedelsguiden/ansvar-avgifter/egenavgifter2/avgifter-korttidsforskrivning/> (accessed.
- [24] TLV, "Underlag för beslut i landstingen Onpattro (patisiran)," 2018. [Online]. Available: https://www.tlv.se/download/18.69c4e1d51687562e1902f812/1548255242342/bes181218_underlag_onpattro.pdf
- [25] L. Stenberg *et al.*, "Sixty years of experience with hereditary transthyretin amyloidosis: Insights from the Swedish transthyretin amyloidosis registry," (in eng), *J Intern Med*, vol. 298, no. 5, pp. 478-488, Nov 2025, doi: 10.1111/joim.70020.

Bilaga 2. Övergångssannolikheter

Figurerna nedan visar [-----] antagande om övergångssannolikheter för [-----]
 [-----] [10] . Siffrorna utan parentes visar den andel patienter
 som inte bedömts [-----], inom parentes visar den andel patienter som
 bedömts [-----]. [-----].
 [-----].

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).