

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Amvuttra (vutrisiran)

Utvärderad indikation

Behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftesjukan) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabilisator.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabilisator

Förslag till villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Amvuttra (vutrisiran), injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, N07XX18
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyrelin (TTR)-stabilisator. Cirka [---] patienter som idag behandlas på samma steg i behandlingstrappan.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] kronor (AUP), 2028.
Trepartsöverläggning	Ja. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Amvuttra till regionerna.
Sista beslutsdag	2023-10-29

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Amvuttra	25 mg	1 st. förfylld spruta	1 114 262,38	1 115 308,63

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (senior medicinsk utredare), Klas Kellerborg (hälsoekonom) och Åsa Levin (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 läkare, FAP-centrum Norrbotten, Piteå sjukhus. Experten 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	Mycket hög. Tillståndet är fortskridande (progredierande) och kan leda till en mycket förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.
Relevant jämförelsealternativ	Onpattro. I vissa tidigare ärenden har TLV accepterat en högre kostnad per vunnit QALY, under förutsättningen att läkemedlet behandlar ett mycket svårt sjukdomstillstånd med få patienter, har en mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ (se exempelvis Cerezyme dnr 1967/2015 och Vpriv dnr 1970/2015). TLV anser att Onpattro, vid tidpunkten då läkemedlet introducerades på marknaden, uppfyllde dessa kriterier. Mot denna bakgrund och med beaktande av Onpattros avtalade pris, bedömer TLV att det finns anledning att anta att Onpattro är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ och utgör därmed relevant jämförelsealternativ till Amvuttra.
Relativ effekt och säkerhet	<p>Resultat från den kliniska studien HELIOS-A visar att vutrisiran inte är sämre (non-inferior) än patisiran (Onpattro) avseende minskning i serumnivåer av transtyretin efter 18 månaders uppföljning. En post-hoc analys tillsammans med en nätverksmetaanalys avseende effektmått (mNIS+7 och PND) som avspeglar sjukdomens progression och neuropatisk försämring stödjer det som sågs i den pivotala studien.</p> <p>TLV bedömer att effekten av vutrisiran vid behandling av årlig transtyretinamyloidosis hos patienter i stadium 1 eller 2 som försämrats trots behandling med TTR-stabiliserare är jämförbar med patisiran.</p> <p>TLV bedömer osäkerheten i resultaten som låg då det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och överförbarhet till den avsedda patientgruppen. Dock finns vissa osäkerheter avseende skillnader i studiepopulationer.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med kostnadsjämförelse som jämför kostnader för behandling med Amvuttra och Onpattro.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna i företagets jämförelse är läkemedelskostnaderna för Amvuttra och Onpattro.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att företagets antagande om det genomsnittliga antalet vialer som förbrukas per administrationstillfälle för Onpattro är behäftat med osäkerhet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	<p>Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Amvuttra.</p> <p>Baserat på den genomsnittliga kostnaden per år inklusive innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Amvuttra är rimlig i relation till jämförelsealternativet Onpattro.</p>
Sammanvägd bedömning	TLV anser att viss osäkerhet förekommer i resultaten baserat på antalet genomsnittliga vialer per administrationstillfälle för jämförelsealternativet Onpattro. TLV bedömer att antagandet om [----] vialer förknippas med lägst osäkerhet men att det samtidigt kan anses vara konservativt. Konsekvent är den beräknade kostnadsskillnaden med låg sannolikhet mindre än vad som redovisats.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Ärftlig transtyretinamyloidos, Skelleftesjukan	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet.....	3
3.1	Indikation.....	3
3.2	Verkningsmekanism	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	6
6.1	Kliniska studier	6
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	9
7	Hälsoekonomi	11
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	11
7.2	Kostnader	11
7.2.1	Dosering	11
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	12
7.2.3	Vårdkostnader och resursutnyttjande	12
7.3	TLV:s kostnadsjämförelse	12
7.3.1	Osäkerhet i resultaten	13
7.4	Budgetpåverkan.....	14
8	Regler och praxis.....	15
8.1	Den etiska plattformen	15
8.2	Författningstext m.m.	15
9	Referenser.....	16
	Bilagor	17
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	17

1 Företagets ansökan

Amvuttra godkändes som ett sÄrlÄkemedel i september 2022 genom den centrala proceduren med indikationen behandling av Ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftesjukan) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2. Företaget ansöker om en begrÄnsad subvention avseende vuxna patienter med hATTR-amyloidos i stadium 1 eller 2 som har försÄmrats trots behandling med en transtyretin-stabilisator.

2 Ärftlig transtyretinamyloidos, Skelleftesjukan

Delar av nedanstÄende medicinska sammanfattning Är hämtade från Socialstyrelsen [1].

Sjukdom/tillstånd

Ärftlig transtyretinamyloidos, Skelleftesjukan, som omfattar det som tidigare benÄmnades familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), Är en Ärftlig sjukdom som ger symptom från bland annat perifera nerver, hjÄrta, mag-tarmkanalen samt njurar. Det Är en dödlig sjukdom, och utan behandling Är den genomsnittliga överlevnaden mellan 9 och 13 År från det att man insjuknar. Det finns Även källor som anger ett vidare spann på medelöverlevnaden, till exempel 3 till 15 År [2]. Amyloidos innebär inlagring av olösliga proteinkomplex (amyloid) i kroppens vävnader medan polyneuropati innebär nedsatt funktion i perifera nerver, det vill säga nerver som inte hör till hjÄrnan eller ryggmÄrgen.

Symptomen kommer i vuxen Älder, vanligen som domningar och känselbortfall i fötter och underben. Efter hand försvagas ocksÅ arm- och benmuskler. En del patienter uppvisar ofrivillig viktnerdgång och symptom från mag-tarmkanalen. Ibland visar dessa symptom sig tidigt i förloppet, ibland inte. Rubbningar i hjÄrtrytmen (arytmier) Är vanliga och med tiden Även hjÄrtsvikt. Njurarna pÄverkas och på sikt kan njursvikt uppkomma. En del personer får torra ögon och nedsatt syn. Sjukdomen har ett fortskridande förlopp där både snabbare och mer långsamma förlopp förekommer. Levertransplantation kan i vissa fall stoppa sjukdomens utveckling och bör då göras tidigt. För vissa personer övervägs Även hjÄrttransplantation.

Förekomst

Familjär amyloidos med polyneuropati förekommer över hela vÄrlden, men Är vanligare i norra Sverige, norra Portugal, Brasilien och Japan. I en nyligen publicerad studie, som använder genomisk sekvensering, uppges att prevalensen kan vara underskattad i Kina och Även globalt sett [3]. Att den i Sverige kallas för Skelleftesjukan beror på att de flesta med sjukdomen finns i trakten av SkellefteÅ och PiteÅ. Uppskattningsvis finns sjukdomen hos 1–2 personer per 100 000 invånare i hela Sverige, medan motsvarande siffra för Norrbotten och Västerbotten Är 50 per 100 000 invånare. Detta motsvarar totalt cirka 450 personer i Sverige.

Orsak

Familjär amyloidos med polyneuropati orsakas av en förÄndring (mutation) i genen för proteinet transtyretin som huvudsakligen tillverkas i levern. I Sverige har cirka 90 procent av alla med sjukdomen mutationen c.148G>A (Val30Met), som gör att aminosyran valin byts ut mot metionin i transtyretinmolekylen. Det finns över 120 transtyretinmutationer (TTR-mutationer) vid Ärftlig transtyretin amyloidos. Symptomen varierar delvis beroende på vilken mutation man har, men Även typen av amyloid har betydelse.

Ärftlighet

Mutationen Ärvs autosomt dominant. Det innebär att om en av förÄldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, Är sannolikheten för sÄväl söner som döttrar att Ärva mutationen 50 procent. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.

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

Symptom

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

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

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

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

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

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

I Sverige är genomsnittsåldern för de första symptomen drygt 50 år. De första symtomen kan variera en hel del, men oftast börjar det med bortdomnade fötter och händer samt svår värk. Därefter sker en successiv förlamning. Även köld/värmeupplevelsen försvinner. Beläggningar i ögonen förekommer också. Samtidigt angrips ett flertal av kroppens organ.

De smärtor som orsakas av polyneuropatin 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 läkemedelsdoseringsen anpassas efter detta.

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 sammantagna svårighetsgrad är mycket hög.

TLV:s bedömning: Tillståndet är fortskridande (progredierande) och kan leda till en mycket förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Ärftlig transtyretinamyloidos 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

Amvuttra innehåller den aktiva substansen vutrisiran. Läkemedlet fick centralt godkännande från europeiska kommissionen den 15 september 2022. Amvuttra är ett sÄrläkemedel.

3.1 Indikation

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

3.2 Verkningsmekanism

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

Den aktiva substansen i Amvuttra, vutrisiran, är en "liten interfererande RNA" (small interfering RNA, siRNA), en mycket kort bit syntetiskt genmaterial som utformats för att fästa vid och blockera det genmaterial i cellen som ansvarar för att producera transtyretin. Detta leder till minskad produktion av defekt och vanligt (så kallad wild type) transtyretin, vilket minskar bildandet av amyloider och lindrar symptomen på hATTR-amyloidos.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderad dosen av Amvuttra är 25 mg administrerad via subkutan injektion en gång var tredje månad. Amvuttra ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Utifrån Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer finns det i dag (2020) tre godkända läkemedel för behandling av personer med ärftlig transtyretinamyloidos och läkemedelsbehandling används nu i första hand för att bromsa sjukdomsförloppet [1]. Tafamidis (Vyndaqel) verkar genom att stabilisera transtyretinmolekylen, vilket minskar amyloidbildningen och bromsar upp sjukdomsförloppet. Studier har dock visat att amyloidbildningen inte kan stoppas hos alla personer med sjukdomen. Tafamidis är godkänt för behandling av personer med neuropati i tidigt skede, som inte använder gånghjälpmedel, och har senare också visat sig ha sjukdomsbromsande effekt på personer med amyloid kardiomyopati av lätt till måttlig grad. Substanserna inotersen (Tegsedi) och patisiran (Onpattro) verkar genom att minska leverns produktion av TTR på gennivå, vilket också minskar amyloidbildningen och bromsar sjukdomsförloppet.

Tegsedi och Onpattro är godkända för behandling av personer med neuropati som inte är rullstolsburna, dvs. stadium 1 och 2 av sjukdomen. Inget av ovanstående läkemedel har någon evidens på bromsande effekt på den lokala amyloidinlagring som kan ske i ögat och CNS. Om ovanstående godkända läkemedel inte kan användas finns möjlighet att söka licens hos Läke-medelsverket för behandling med diflunisal som också stabiliserar transtyretinmolekylen och bromsar sjukdomsförloppet.

I NT-rådets rekommendationer till regionerna anges att Tegsedi och Onpattro kan användas för patienter i stadium 1 eller 2 som försämrats trots behandling med TTR-stabiliserare [4]. Försämring definieras som subjektivt upplevd försämring i kombination med något/några av följande mått i en sammanvägd helhetsbedömning:

- tydlig försämring vid neurofysiologisk undersökning
- >4 p försämring enligt Kumamoto-skalan¹

¹ Kumamotoskalan = En skala (0–96 poäng) som mäter sjukdomens progression i sensoriskt bortfall, motorisk funktion, autonom dysfunktion och organfunktioner. Högre poäng innebär en svårare sjukdom.

- ofrivillig viktnedgång cirka 5 procent av kroppsvikten / mBMI-minskning med cirka 10 procent (modified BMI)
- debut av nya symtom eller tecken på ytterligare organpåverkan (undantag vid ögonamyloidos)
- att behandling initieras och utvärderas enligt NT-rådets riktlinjer framtagna i samråd med den nationella expertgruppen för transtyretinamyloidos

Vidare anges att vid uppföljning ska kvalitetsregistret SveATTR användas.

5 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftesjukan) med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabilisator.

Företaget uppger i sin ansökan att det finns tre godkända läkemedel för den aktuella gruppen patienter; Onpattro, Tegsedi och Vyndaqel (20 mg). Företaget anger att eftersom Vyndaqel inte är subventionerat återstår Tegsedi och Onpattro. Utav dessa används Onpattro i störst utsträckning och Amvuttra förväntas ersätta Onpattro.

Företaget hävdar att en subkutan injektion som doseras var tredje månad erbjuder en enklare och mindre komplicerad administration jämfört med Onpattro som doseras var tredje vecka som en intravenös infusion. Med den subkutana administreringen undviks även risken för infusionsrelaterade reaktioner som är vanligt förekommande i samband med intravenös administration av Onpattro. Företaget uppger vidare att de är innehavare av marknadsföringstillstånd för både Onpattro och Amvuttra och har kännedom om den konfidentiella rabatten för Onpattro.

TLV:s diskussion

Enligt 15 § förmånslagen ska TLV göra en jämförelse med relevant behandlingsalternativ. Vad som ska utgöra relevant behandlingsalternativ framgår av TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2). Där framgår att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen ska utgöra jämförelsealternativ. TLV gör en sammanvägd bedömning utifrån TLV:s allmänna råd för att avgöra vilken behandling som utgör relevant jämförelsealternativ.

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftesjukan) med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabilisator.

Vid bedömningen av vilka som är kliniskt relevanta behandlingsalternativ konstaterar TLV följande.

TLV:s kliniska expert anger att det i dagsläget finns ett flertal olika behandlingsalternativ för patienter i stadium 1 och 2. Levertransplantation finns fortfarande som behandlingsalternativ för lämpliga patienter (relativt friska, i praktiken patienter i stadium 1, och med rätt fibrilltyp), men har hamnat i skymundan sett till de senaste årens utveckling och godkännande av farmakologiska alternativ. Levertransplantation används, enligt experten, mycket sällan eller aldrig numera.

Enligt behandlingsrekommendationer ska en TTR-stabiliserare användas för patienter i stadium 1 då gångförmågan är oförändrad. TLV:s kliniska expert anger att tafamidis (Vyndaqel) finns tillgängligt och är förstahandsval i klinisk praxis för de allra flesta patienterna. Vidare anger experten att vid behandlingssvikt med tafamidis (Vyndaqel) är Onpattro alternativt ino-

tersen (Tegsedil) aktuellt. Licensläkemedlet diflunisal, som också är en TTR-stabiliserare, rekommenderas för patienter i stadium 3. Enligt expertens erfarenhet följs rekommendationer om behandling i stor utsträckning.

TLV bedömer med stöd av behandlingsrekommendationer från NT-rådet och TLV:s kliniska expert att Amvuttra kommer att utgöra ett behandlingsalternativ till Onpattro och Tegsedil för den begränsade patientpopulationen ansökan avser. Eftersom både Tegsedil och Onpattro används och rekommenderas för behandling av den utvärderade patientgruppen, bedömer TLV att båda är kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Amvuttra.

Regionerna och företaget som marknadsför Tegsedil har tecknat ett avtal avseende tillhandahållandet av Tegsedil inom slutenvården. TLV har inte kännedom om det avtalade priset för Tegsedil, eftersom det saknas offentligt publicerade uppgifter om den faktiska kostnaden för användning av Tegsedil. TLV kan därför inte bedöma om kostnaderna för användning av Amvuttra är rimligt genom att göra en jämförelse med kostnaderna för Tegsedil.

Även Onpattro är ett klinikläkemedel med ett upphandlat avtalat pris. Onpattro marknadsförs, liksom Amvuttra, av företaget Alnylam Sweden AB. Företaget har givit in avtalet och det upphandlade priset för Onpattro till TLV och myndigheten har därmed fått kännedom om de faktiska kostnaderna för användning av Onpattro.

TLV instämmer med företaget att Onpattro är relevant jämförelsealternativ till Amvuttra. I vissa tidigare ärenden har TLV accepterat en högre kostnad per vunnit kvalitetsjusterat levnadsår, under förutsättningen att läkemedlet behandlar ett mycket svårt sjukdomstillstånd med få patienter, har en mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ (se exempelvis Cerezyme dnr 1967/2015 och Vpriv dnr 1970/2015). TLV anser att Onpattro, vid tidpunkten då det läkemedlet introducerades på marknaden, uppfyllde dessa kriterier. Mot denna bakgrund och med beaktande av Onpattros avtalade pris, bedömer TLV att det finns anledning att anta att Onpattro är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ och utgör därmed relevant jämförelsealternativ till Amvuttra.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Onpattro är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ eftersom det idag används och rekommenderas för behandling av den utvärderade patientgruppen. Onpattro marknadsförs liksom Amvuttra av företaget (Alnylam Sweden) och är ett klinikläkemedel som har ett upphandlat avtalat pris. Företaget har givit in det avtalade priset till TLV och det priset har inkluderats i TLV:s hälsoekonomiska beräkningar.

I vissa tidigare ärenden har TLV accepterat en högre kostnad per vunnit kvalitetsjusterat levnadsår, under förutsättningen att läkemedlet behandlar ett mycket svårt sjukdomstillstånd med få patienter, har en mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ. TLV anser att Onpattro, vid tidpunkten då läkemedlet introducerades på marknaden, uppfyllde dessa kriterier. Mot denna bakgrund och med beaktande av Onpattros avtalade pris, bedömer TLV att det finns anledning att anta att Onpattro är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ och utgör därmed relevant jämförelsealternativ till Amvuttra.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HELIOS-A [5]	En fas 3, randomiserad, öppen, multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet av vutrisiran hos patienter med hATTR amyloidosis med polyneuropati.	Patisiran och placebo	Vutrisiran n=122 Patisiran n=42 Placebo n=77 (en extern placebo-grupp från APOLLO).	Signifikant förbättring i primärt effektmått, mNIS+7* mätt från baslinje till månad 9, jämfört med placebogruppen i APOLLO. $\Delta = -17,0$ (-21,8; -12,2), $p < 0,001$ Till och med månad 18 var den procentuella minskningen av TTR-nivåerna i serum för vutrisiran inte sämre (non-inferior) jämfört med patisiran.
APOLLO [6]	En fas 3, randomiserad, placebokontrollerad, multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet av patisiran hos patienter med hATTR amyloidosis med polyneuropati.	Placebo	Patisiran n=148 Placebo n=77	Signifikant förbättring i primärt effektmått, mNIS+7* mätt från baslinje till månad 18, jämfört med placebo. $\Delta = -34,0$ (-39,9; -28,1), $p < 0,001$

* mNIS+7 = modified Neurologic Impairment Score+7, ett sammansatt effektmått som består av motorisk, sensorisk och autonom polyneuropati samt bedömningar av motorisk styrka, reflexer, kvantitativ sensorisk testning, nervöverledningstudier och ortostatiskt blodtryck.

Metod

HELIOS-A

I HELIOS-A utvärderades effekt och säkerhet för vutrisiran [5]. HELIOS-A är en randomiserad öppen studie som pågick under 18 månader. I studien inkluderades totalt 164 patienter med ärftlig transtyrelin (hATTR) amyloidosis med en TTR-mutation och symptomatisk polyneuropati. Patienterna randomiserades till att antingen behandlas med vutrisiran 25 mg som subkutaninjektion var tredje månad eller patisiran 0,3 mg/kg som intravenös infusion var tredje vecka. Placebo-armen från APOLLO användes som extern kontroll. Patienter som behandlades med patisiran fick premedicinering som bestod av en kortikosteroid, paracetamol samt H1- och H2-blockerare².

Randomiseringen stratifierades efter NIS³ (poäng <50 mot ≥ 50) och med V30M-mutation mot alla övriga TTR-mutationer.

Primärt effektmått i studien var förändringen från baslinjen till 9 månader, med behandling av vutrisiran jämfört med den externa placebo-armen, enligt skalan mNIS+7. mNIS+7 är ett sammansatt effektmått som består av motorisk, sensorisk och autonom polyneuropati samt bedömningar av motorisk styrka, reflexer, kvantitativ sensorisk testning, nervöverledningstudier och ortostatiskt blodtryck. Resultaten sammanfattas med en poäng som varierar från 0 till 304. En högre poäng anger förvärrad nedsättning. Två poäng eller högre skillnad i mNIS+7 anses kliniskt relevant.

² H1-blockerare = Histamin-1 receptor antagonister (en grupp läkemedel som verkar i luftvägarna, kapillärerna och annan glatt muskulatur) och Histamin-2 receptorantagonister (en grupp läkemedel som minskar produktion av magsyra).

³ NIS = Neuropathy impairment score

Sekundära effektmått var bland annat förändringen från baslinjen till 18 månader enligt mNIS+7 och total-poäng på Norfolk-skalan om livskvalitet vid diabetesneuropati (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN). Frågeformuläret Norfolk QoL-DN är patient-rapporterat och omfattar områden relaterat till nervfunktion i små och stora nervfibrer, autonom nervfunkt-ion, symptom och aktiviteter i dagliga livet. Totalpoängen kan variera från -4 till 136, där en högre poäng anger en försämring av livskvaliteten. 8,8 poäng eller högre skillnad i QoL-DN anses kliniskt relevant.

Den procentuella minskningen av TTR-nivåerna i serum för vutrisiran jämfört med patisiran efter 18 månader var ett annat sekundärt effektmått.

Analys av alla effektmått gjordes vid 9 och 18 månader.

APOLLO

I APOLLO utvärderades effekt och säkerhet för patisiran [6]. APOLLO är en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie som pågick under 18 månader. I studien inkluderades 225 patienter med hATTR amyloidos med en TTR-mutation och symptomatisk polyneuropati. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att antingen behandlas med patisiran 0,3 mg/kg eller placebo via intravenös infusion en gång var tredje vecka. Alla patienter fick premedicinering som bestod av en kortikosteroid, paracetamol samt H1- och H2-blockerare.

Primärt effektmått i studien var förändringen från baslinjen till 18 månader, med behandling av patisiran jämfört med placebo, enligt skalan mNIS+7. Sekundära effektmått var bland annat förändringen från baslinjen till 18 månader enligt total-poäng på Norfolk-skalan om livskvalitet vid diabetesneuropati (QoL-DN).

Analys av alla effektmått gjordes vid 9 och 18 månader.

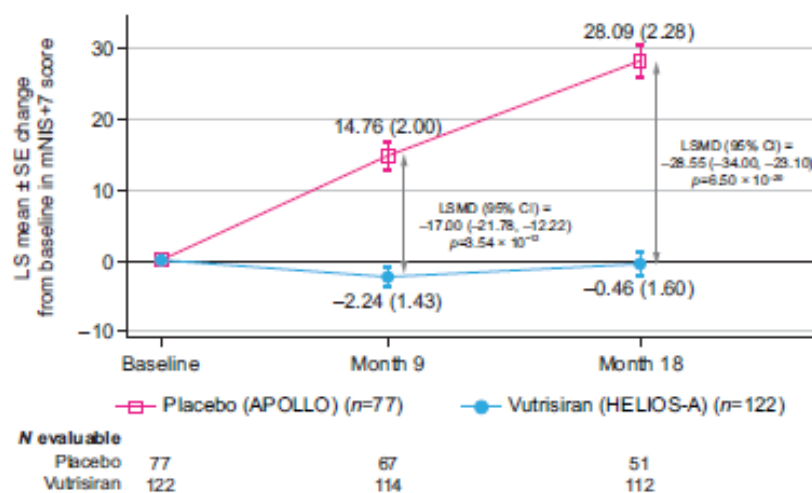
Resultat

Resultaten visar att vutrisiran har en statistiskt signifikant fördel jämfört mot placebo vid 18 månaders behandling enligt mNIS+7. Patienter som behandlades med vutrisiran hade en genomsnittlig sänkning (förbättring) med 0,5 poäng i mNIS+7 i förhållande till baslinjen jämfört med en genomsnittlig ökning (försämring) med 28 poäng för patienterna som fick placebo. Den genomsnittliga skillnaden efter 18 månader var 29 poäng. Även för de sekundära effektmåtten observerades statistiskt signifikanta fördelar för vutrisiran jämfört mot placebo. Patienter som behandlades med vutrisiran hade en genomsnittlig sänkning (förbättring) med 1,2 poäng i Norfolk QoL-DN i förhållande till baslinjen jämfört med en genomsnittlig ökning (försämring) med 20 poäng för patienterna som fick placebo. Se figur 1 nedan.

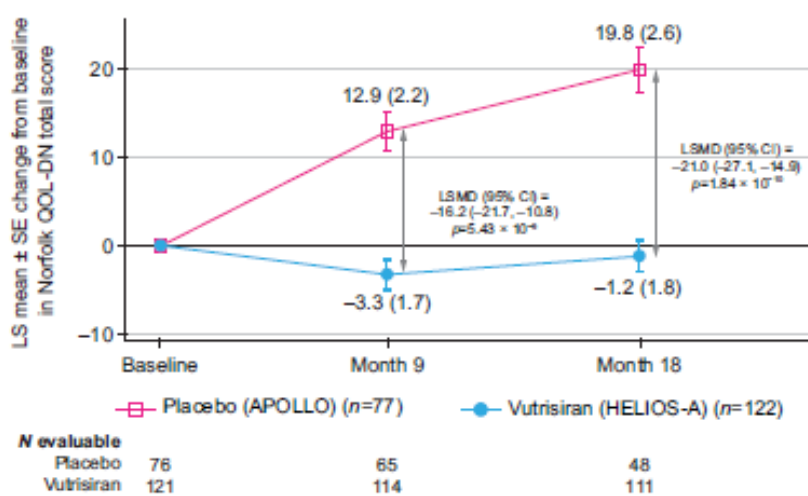
Minskning i serumnivåer av transtyrelin (TTR) sågs vara statistiskt icke underlägsen (non-inferior) då vutrisiran jämfördes med patisiran över 18 månader.

HELIOS-A-studien var inte utformad för att inkludera en jämförelse av effekt mellan vutrisiran och patisiran (annat än den förspecificerade noninferiority-analysen TTR-reduktion). Företaget har hänvisat till en post hoc-analys av effektparametrar. Denna analys begärdes av EMA och finns tillgänglig i EMA:s utvärderingsrapport. Resultat av denna post hoc-analys visade små skillnader i förändringen från baslinje till månad 18 mellan vutrisiran och patisiran: -1,5 poäng för mNIS+7, -1,6 poäng för Norfolk QoL-DN. När det gäller klinisk signifikans var medelskillnaden mellan vutrisiran och patisiran under tröskeln för en kliniskt relevant skillnad.

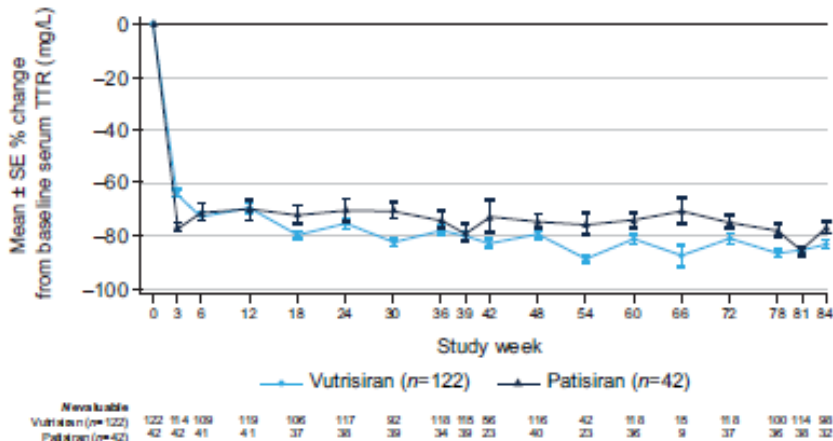
(A) mNIS+7*



(B) Norfolk QoL-DN†



(C) Serum TTR



Figur 1. Förändring från baslinjen (A) avseende mNIS+7 (jämfört med placebo), (B) avseende Norfolk QoL-DN (jämfört med placebo) och (C) avseende serumkoncentration av TTR (jämfört med patisiran).

Patienternas ålder (median) vid baslinjen var 60 år i HELIOS-A och 63 år i placebogruppern från APOLLO. 65 procent av patienterna var män i HELIOS-A och i placebogruppern var andelen 75 procent. 26 olika TTR-mutationer var representerade i HELIOS-A och den vanligaste var Val30Met (45%). 66 procent av patienterna i HELIOS-A och 53 procent av patienterna i placebogruppern hade tidigare fått behandling med tafamidis eller diflunisal. Vid baslinjen hade 69 procent av patienterna sjukdom i stadium 1 (oförsämrad gångförmåga, lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati i nedre extremiteter) och 31 procent hade sjukdom i stadium 2 (krävde assistans i samband med gång, måttlig nedsättning i de nedre

extremiteterna, övre extremiteterna och bål). Det fanns inga patienter med sjukdom i stadium 3.

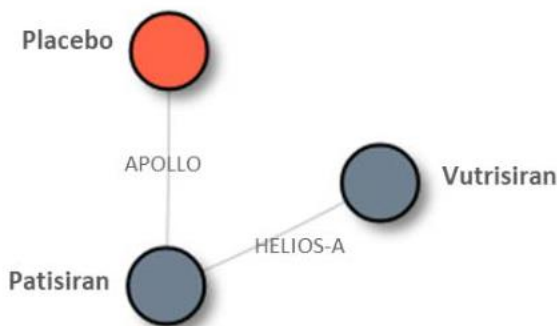
Patientdemografi och baslinjeegenskaper var balanserade mellan patientgrupperna förutom att det var en något högre andel som tidigare fått behandling med en TTR-stabilisator i HELIOS-A samt att det var en högre andel som hade <50 poäng i baslinjen för NIS i HELIOS-A jämfört med APOLLO. För vutrisiran- och placebogruppen var detta 64 procent respektive 46 procent.

Biverkningar

För patienter som erhöll vutrisiran i HELIOS-A var smärta i extremitet (15 %) och artralgi⁴ (11 %) de mest frekvent förekommande biverkningarna som rapporterats. I produktresumén anges även reaktion vid injektionsstället, dyspné⁵ och ökning av alkaliskt fosfat i blodet som vanliga biverkningar.

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

Företaget har även kommit in med en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys till stöd för antagandet om jämförbar effekt [6]. Analysen inkluderar HELIOS-A och APOLLO-studierna med patisiran som gemensam komparator.



Figur 2 Översikt av den indirekta jämförelsen

De utfallsmått som studerades i analysen var förbättring från baslinjen till månad 18 i PND⁶, mNIS+7 och Norfolk QoL-DN. De ingående studierna HELIOS-A och APOLLO hade liknande inklusions- och exklusionskriterier med samma utfallsmått och uppföljningstid (beskrivet i stycket 6.1). Företaget anger att det finns brister med analysen bland annat för att det saknas data för en andel patienter. För att belysa detta har företaget gjort två analyser avseende PND, den första analysen inkluderar endast observerade data till skillnad från den andra analysen där patienter som avbryter studien antas vara icke-responders (non-responder imputation, NRI). Se tabell 2 nedan för sammanfattning av resultat.

⁴ Artralgi = smärta i lederna

⁵ Dyspné = andnöd

⁶ PND = polyneuropathy disability, ett mått på sjukdomens svårighetsgrad

Tabell 2. Sammanfattning över resultat från den indirekta jämförelsen där vutrisiran jämförts med patisiran

Effektmått	Observerade data		Non-responder imputation	
Oförändrad eller förbättring avseende PND	[-----] (riskkvot)	[-----] (oddskvot)	[-----] (riskkvot)	[-----] (oddskvot)
mNIS+7	[-----]			
Norfolk QoL-DN	[-----]			

En förbättring eller stabilisering av PND-poäng (dvs. att undvika försämring) är kliniskt relevant, eftersom sjukdomen i sitt naturlförlopp kännetecknas av en försämring och ökande funktionsnedsättning. De skillnader som ses i utfallsmåtten mNIS+7 och Norfolk QoL-DN är mindre än vad som anses vara kliniskt meningsfullt <2 poäng (mNIS+7) och <8,8 poäng (QoL-DN).

TLV:s diskussion

EMA har i sin utredningsrapport (EPAR) konstaterat att studiepopulationerna mellan HELIOS-A och APOLLO skiljer sig åt i vissa avseenden. Patienter i placebogruppen av APOLLO var äldre, sjukare och med en högre andel patienter med hjärtpåverkan. Detta balanseras till viss del av att baslinjevärden av utfallsmåtten mNIS+7 och Norfolk QoL-DN var överlappande. EMA har därför i sin rapport tagit mer hänsyn till analysen av non-inferiority av minskning serumnivåerna av transtyretin i jämförelsen av vutrisiran och patisiran.

Företaget hänvisar även till dels en post-hoc analys av studiedata och en indirekt jämförelse i form av en näteverksmetaanalys där effektmått relaterade till neuropatisk försämring studerats. EMA anger att resultat från post-hoc analysen stöder non-inferiority-jämförelsen mellan vutrisiran och patisiran med avseende på minskning av serum-TTR-nivåer, och att EMA håller med om att jämförbara resultat i kliniska utfallsmått har observerats för vutrisiran och patisiran i HELIOS-A.

TLV anser att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. TLV bedömer dock att studierna i företagets indirekta jämförelse är tillräckligt väl matchade med avseende på både studiedesign och patientpopulation. Dock finns det kvarstående faktorer som kan medföra osäkerhet i tolkning av resultaten. För att belysa osäkerheten med avsaknad av data har företaget gjort två analyser avseende PND där resultatet är samstämmigt. Resultatet från jämförelsen i utfallsmåtten mNIS+7 och Norfolk QoL-DN hamnar under vad som är en klinisk relevant effektskillnad.

TLV:s bedömning: Resultat från den kliniska studien HELIOS-A visar att vutrisiran inte är sämre (non-inferior) än patisiran (Onpattro) avseende minskning i serumnivåer av transtyretin efter 18 månaders uppföljning. En post-hoc analys tillsammans med en näteverksmetaanalys avseende effektmått (mNIS+7 och PND) som avspeglar sjukdomens progression och neuropatisk försämring stödjer det som sågs i den pivotala studien.

TLV bedömer att effekten av vutrisiran vid behandling av ärftlig transtyretinamyloidosis hos patienter i stadium 1 eller 2 som försämrats trots behandling med TTR-stabiliserare är jämförbar med patisiran.

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som låg då det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och överförbarhet till den avsedda patientgruppen. Dock finns vissa osäkerheter avseende skillnader i studiepopulationer mellan HELIOS-A och APOLLO.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse där behandlingskostnaden för Amvuttra jämförs mot behandlingskostnaden för Onpattro. Detta eftersom effekten av Amvuttra antas vara jämförbar med jämförelsealternativet Onpattro. Företagets analys innefattar patienter med hATTR-amyloidos i stadium 1 eller 2. Kostnadsjämförelsen har en tidshorisont på ett år och diskonteras därmed inte.

I företagets grundscenari uppskattas kostnaden för behandling med Amvuttra vara lägre än för jämförelsealternativet Onpattro. I behandlingskostnaden inkluderas, förutom läkemedelskostnaden, även kostnader för administrering av läkemedlen. Ansökt pris för Amvuttra är 1 115 308,63 kronor AUP för en förpackning om en förfylld spruta om 25 mg. Doseringen av Amvuttra per administrering är en spruta oavsett kroppsvikt medan doseringen för Onpattro baseras på kroppsvikt. I företagets grundscenari används [---] vialer i genomsnitt av Onpattro per administrationstillfälle. Amvuttra ges vid fyra tillfällen per år och Onpattro ges i genomsnitt cirka 17,39 gånger per år. Resultatet i företagets grundscenari redovisas i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Företagets kostnadsjämförelse, SEK.

Kostnadspost	Amvuttra (AUP)	Onpattro (Listpris)	Skillnad
Läkemedelskostnader	4 461 235	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	12 304	105 001	-92 697
Premedicinering	0	609	-609
Totala kostnader	4 473 539	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Amvuttra och relevant jämförelsealternativ Onpattro bedömer TLV att en kostnadsjämförelse är lämplig för att utvärdera om kostnaden för Amvuttra är rimlig. Vidare bedömer TLV att tidshorisonten på ett år är lämplig eftersom kostnaderna som förknippas med respektive läkemedelsbehandling inte varierar mellan behandlingsår.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Amvuttra

Amvuttra ges som en subkutan injektion var tredje månad om 25 mg, vilket medför fyra administreringstillfällen per år. Doseringen av Amvuttra per administrering är en injektion om 25 mg oavsett kroppsvikt.

Jämförelsealternativ (Onpattro)

Onpattro ges som en intravenös infusion var tredje vecka, vilket medför 17,39 administreringstillfällen per år. Doseringen per tillfälle baseras på patientens kroppsvikt om 0,3 mg per kg kroppsvikt, med en maximal dos per administrering om 30 mg. Onpattro tillhandahålls i vialer om 10 mg infusionsvätska och den vätska som kvarstår i vialen efter dosering ska kasseras. Företaget antar i sitt grundscenari en genomsnittlig kroppsvikt i den analyserade patientpopulationen som motsvarar [---] vialer per administreringstillfälle. Den genomsnittliga kroppsvikten baseras på svenska patienter i HELIOS-A studien. Eftersom kassation inkluderas i beräkningen innebär antagandet om [---] vialer per administrationstillfälle i princip att [--] procent av patienter förbrukar [---] vialer och [--] procent [---] vialer⁷.

⁷ Enligt doseringschemat förbrukar patienter som väger mellan cirka 33 och 67 kg två vialer per administrationstillfälle, och patienter som väger över cirka 67 kg förbrukar tre vialer per administrationstillfälle.

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

Amvuttra

Ansökt pris för Amvuttra är 1 115 308,63 kr (AUP) för en förpackning om 1 enhet i styrkan 25 mg. Behandlingskostnaden per patient och år uppgår till cirka 4 461 235 kronor.

Jämförelsealternativ (Onpattro)

Listpris för Onpattro är [-----] kronor för en förpackning om 1 enhet i styrkan 10 mg. Som noteras i avsnitt 7.2.1 ovan beror behandlingskostnaden per patient och år på patientens kroppsvikt.

7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

För både Amvuttra och jämförelsealternativet tillkommer administreringskostnader. Amvuttra administreras som en subkutan injektion till ett pris av 3 076 kronor per administreringstillfälle. Onpattro administreras som en intravenös injektion till en kostnad av 6 037 kronor per administreringstillfälle. För Onpattro tillkommer även pre-medicinering i form av Betapred, Paracetamol, Cetizirin och Pepcid till en total kostnad av 608,82 kronor per administrationstillfälle.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s expert är det rimligt att anta att oanvänd vätska i vialen efter dosering av Onpattro kasseras.

Dock anser TLV att företagets antagande om det genomsnittliga antalet vialer per administrering för Onpattro är behäftat med osäkerhet. Dels är patientunderlaget om [--] patienter från studien HELIOS-A litet, vilket ökar sannolikheten att extremvärden eller slump påverkar det genomsnittliga värdet. Dels har TLV i utredningen tillfört tidigare ärende med dnr 649/2018, varifrån baslinjekaraktäristiska från studien APOLLO jämförts med tillgänglig baslinjekaraktäristika ur HELIOS-A och bedömts vara liknande i stor utsträckning. TLV bedömer därför det större urvalet från studien APOLLO som tydligare redovisats i dnr 649/2018 vara förknippat med mindre osäkerhet.

Onpattro är ett klinikläkemedel med ett upphandlat avtalat pris. Onpattro marknadsförs, liksom Amvuttra, av företaget Alnylam Sweden AB. Företaget har givit in avtalet och det upphandlade priset för Onpattro till TLV och myndigheten har därmed fått kännedom om de faktiska kostnaderna för användning av Onpattro. Med hänsyn tagen till det upphandlade priset av Onpattro uppgår kostnaden till [-----] kronor för en förpackning om 1 enhet i styrkan 10 mg.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de inkluderade kostnaderna i företagets kostnadsjämförelse är rimliga för att beräkna behandlingskostnaderna för Amvuttra och jämförelsealternativet. TLV anser dock att urvalet i HELIOS-A är förknippat med osäkerheter och att det genomsnittliga antalet vialer som observerades i studien APOLLO och som TLV tidigare tillämpat (se dnr 649/2018) är förknippat med mindre osäkerhet.

7.3 TLV:s kostnadsjämförelse

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Amvuttra inom läkemedelsförmånerna från den 1 november 2023. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Amvuttra till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs kostnaden för Amvuttra med kostnaden för Onpattro. TLV har enbart justerat det genomsnittliga antalet vialer per administration från [---] vialer till [--] för jämförelsealternativet Onpattro.

I TLV:s kostnadsjämförelse redovisas både resultat exklusive och inklusive sidoöverenskommelsen för Amvuttra och det upphandlade avtalade priset för Onpattro. Resultaten är presenterade som årliga kostnader och återfinns i tabeller 4 och 5 nedan.

Tabell 4. TLV:s grundscenario exklusive sidoöverenskommelsen och avtalat pris, SEK.

Kostnadspost	Amvuttra (ansökt AUP)	Onpattro (listpris)	Skillnad
Läkemedelskostnader	4 461 235	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	12 304	105 001	-92 697
Premedicinering	0	609	-609
Totala kostnader	4 473 539	[-----]	[-----]

Tabell 5. TLV:s grundscenario inklusive sidoöverenskommelsen och avtalat pris, SEK.

Kostnadspost	Amvuttra (sidoöverenskommelse)	Onpattro (avtalat pris)	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	77 618
Administreringskostnader	12 304	105 001	-92 697
Premedicinering	0	609	-609
Totala kostnader	[-----]	[-----]	-15 688

TLV har även tagit fram ett antal känslighetsanalyser inklusive sidoöverenskommelsen för Amvuttra och det upphandlade avtalade priset för Onpattro. Resultaten från känslighetsanalyserna presenteras som årliga kostnader och återfinns i tabell 6.

Tabell 6. TLV:s känslighetsanalyser inklusive sidoöverenskommelsen och avtalat pris, SEK.

Känslighetsanalys	Amvuttra (totala kostnader)	Onpattro (totala kostnader)	Skillnad (totala kostnader)
Grundscenario	[-----]	[-----]	-15 688
Antal vialer Onpattro [---] (svenska patienter HELIOS-A)	[-----]	[-----]	-238 266
Antal vialer Onpattro [---] (Europeiska patienter HELIOS-A)	[-----]	[-----]	-205 694
[-----]	[-----]	[-----]	-292 554
[-----]	[-----]	[-----]	250 322
Administreringskostnader + 20%	[-----]	[-----]	-34 348
Administreringskostnader - 20%	[-----]	[-----]	2 974
Tidshorisont tre år (diskonterat med 3 procent per år)	[-----]	[-----]	-92 697

Baserat på den genomsnittliga kostnaden per år inklusive innehållet i sidoöverenskommelsen för Amvuttra bedömer TLV att kostnaden för Amvuttra är rimlig i relation till jämförelsealternativet Onpattro.

7.3.1 Osäkerhet i resultaten

TLV anser att viss osäkerhet förekommer i resultaten baserat på antalet genomsnittliga vialer per administreringstillfälle för jämförelsealternativet Onpattro. TLV bedömer att antagandet om [---] vialer förknippas med lägst osäkerhet men att det samtidigt kan anses vara konservativt. Konsekvent är den beräknade kostnadsskillnaden med låg sannolikhet lägre än vad som redovisats.

7.4 Budgetpåverkan

Företaget anger att det totala patientantalet aktuella för behandling med Amvuttra uppskattas år 2027 uppgå till [--] patienter. Enligt företagets uppskattning kommer en fullskalig försäljning uppgå till cirka [--] miljoner kronor exklusive sidoöverenskommelsen och [---] miljoner kronor inklusive sidoöverenskommelsen.

8 Regler och praxis

8.1 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.

8.2 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.

9 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. (2020, Oktober 2023). Ärftlig transtyretinamyloidos. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/arftlig-transtyretinamyloidos/>
- [2] M. A. Gertz, "Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges," *Am J Manag Care*, vol. 23, pp. S107-S112, 2017.
- [3] Y. Zheng, C. Sun, B. Liu, J. Hu, H. Chen, et al., "Prevalence estimation of ATTRv in China based on genetic databases," *Front Genet*, vol. 14, 2023.
- [4] NT-rådet. (2021, Oktober 2023). Tegsedi (inotersen), Onpattro (patisiran) vid ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRv, Skelleftesjukan). NT-rådets yttrande till regionerna 2021-09-24.
- [5] D. Adams, I. L. Tournev, M. S. Taylor, T. Coelho, V. Planté-Bordeneuve, et al., "Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial," *Amyloid*, vol. 30, pp. 1-9, 2023.
- [6] D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W. D. O'Riordan, C. C. Yang, M. Ueda, et al., "Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis," *N Engl J Med*, vol 379, pp. 11-21, 2018.
- [7] Nätverksmetaanalys, NMA. (Data on file)

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.