

# Amvuttra (vutrisiran), Onpattro (patisiran), Tegsedi (inotersen) vid ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRv, Skelleftesjukan)

NT-rådets yttrande till regionerna 2023-11-10

## Rekommendation och sammanvägd bedömning

### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Amvuttra, Onpattro eller Tegsedi kan användas för patienter i stadium 1 eller 2 som försämrats trots behandling med TTR-stabilisator. Försämring definieras som subjektivt upplevd försämring i kombination med något/några av följande mått i en sammanvägd helhetsbedömning:
  - tydlig försämring vid neurofysiologisk undersökning
  - >4 p försämring enligt Kumamoto-skalan
  - ofrivillig viktnedgång cirka 5 % av kroppsvikten eller mBMI-minskning med cirka 10 % (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
- att använda kvalitetsregistret SveATTR-registret för uppföljning
- att teckna de nationellt framtagna avtalen för Amvuttra, Onpattro och Tegsedi

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Tillståndet är sällsynt globalt men vanligare i Sverige, med stor geografisk variation.

TLV har 2023-10-19 beslutat att Amvuttra ingår i läkmedelsförmånerna med begränsning. Amvuttra subventioneras endast för vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2 som har försämrats trots behandling med en transtyretin (TTR)-stabilisator. TLV, regionerna och företaget har haft trepartsöverläggningar angående Amvuttra. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna tecknat avtal för Amvuttra som innebär att behandlingskostnaderna för Amvuttra minskar. Avtalet gäller när Amvuttra förskrivs på recept och är en del av TLV:s beslutsunderlag.

NT-rådet rekommenderar sedan tidigare att Onpattro och Tegsedi kan användas för patienter i stadium 1 eller 2 som försämrats trots behandling med en med en TTR-stabilisator. Det finns nationellt förhandlade avtal som innebär återbäring av en del av kostnaderna till regionerna när läkemedlen rekvireras.

TLV tog fram hälsoekonomiska underlag för Onpattro 2018 och för Tegsedi 2019. NT-rådet bedömer att osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är hög och att osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är mycket hög.

För att uppnå jämlik och kostnadseffektiv användning av läkemedlen vid transtyretinamyloidos har NT-rådet tillsatt en nationell expertgrupp. Expertgruppen har fastslagit kriterier för insättning och utvärdering av behandling med Amvuttra, Onpattro, Tegsedi och övriga behandlingsalternativ.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Amvuttra, Onpattro och Tegsedi kan betraktas som kostnadseffektiva för en begränsad patientgrupp.

## Om läkemedlen

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

Amvuttra studerades i en global, randomiserad, öppen klinisk studie med vuxna patienter med hATTR-amyloidos med polyneuropati. Patienterna randomiserades i förhållandet 3:1 till att få 25 mg Amvuttra (n=122) subkutant en gång var tredje månad eller 0,3 mg/kg Onpattro (n=42) intravenöst en gång var tredje vecka. Det primära effektmåttet var förändringen från baslinjen enligt modifierad skala för neuropatisk försämring +7 (modified Neurologic Impairment Score +7, mNIS+7). Behandling med Amvuttra resulterade i statistiskt signifikant förbättring av mNIS+7 vid månad 9 jämfört med en extern placebo-grupp. Amvuttra-gruppen hade en genomsnittlig sänkning från baslinjen med 2,24 poäng och placebo-gruppen hade en ökning med 14,76 poäng. Behandlingsskillnad -17,00 (95% KI -21,78, -12,22) p <0,001.

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

Onpattro studerades i en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie med 225 patienter med en TTR-mutation och symtomatisk polyneuropati. Patienterna randomiserades till att få 300 mikrogram per kg Onpattro (n=148) eller placebo (n=77) via intravenös infusion en gång var tredje vecka. Alla patienter fick premedicinering med en kortikosteroid, paracetamol samt H1- och H2-blockerare. En statistiskt signifikant effekt på mNIS+7 uppnåddes. Onpattro-gruppen hade en genomsnittlig sänkning med 6,0 poäng i förhållande till baslinjen, medan placebo-gruppen hade en ökning på 28 poäng. Behandlingsskillnad -34 (95% KI -39,9, -28,1) p <0,001.

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

Tegsedi studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 172 patienter med ärftlig transtyretinamyloidos med polyneuropati. Patienterna randomiserades till 284 mg Tegsedi (n= 112) eller placebo (n=60) administrerat som en subkutan injektion en gång per vecka.

Primära effektmått var mNIS+7 och frågeformuläret Norfolk QoL-DN (Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy). En statistiskt signifikant effekt på mNIS+7 uppnåddes. Tegsedi-gruppen hade en genomsnittlig ökning med 10,5 poäng i förhållande till baslinjen, medan placebo-gruppen hade en ökning på 25,4 poäng. Behandlingsskillnad -14,9 (95% KI -22,5, -7,2) p <0,001.

Alla tre läkemedlen förorsakar brist på vitamin A, vilket ska åtgärdas initialt samt under pågående behandling. Behandling med Tegsedi medför en ökad risk för utveckling av trombocytopeni, en viss risk för försämrad njurfunktion och/eller glomerulonefrit samt risk för förhöjda levervärden. Regelbundna provtagningar krävs för att följa trombocytantal, njurfunktion och levervärden under behandlingen. De vanligaste biverkningarna associerade med Onpattro är infusionsrelaterade biverkningar och behandlingen måste föregås av premedicinering för att minska denna risk.

Amvuttra, Onpattro och Tegsedi medför att progressionen av polyneuropati bromsas. Läkemedlen har studerats i placebokontrollerade, randomiserade studier men det saknas data på långtidseffekter. Utifrån de data som idag finns tillgängliga, går det inte att säga att något av läkemedlen är bättre än de andra vad gäller behandlingseffekt.

Amvuttra injiceras subkutant en gång var 3:e månad. Det ska receptförskrivas och expedieras inom läkemedelsförmånerna på apotek. Avtal om återbäring gäller inte om läkemedlet rekvireras till sjukvårdsinrättning.

Onpattro administreras som intravenös infusion var 3:e vecka och ska rekvireras till sjukvårdsinrättning.

Tegsedi ges som subkutan injektion en gång per vecka och ska rekvireras till sjukvårdsinrättning.

## Bedömning av platsen i terpin

NT-rådets nationella expertgrupp för transtyretinamyloidosis har bistått NT-rådet i bedömningen.

Diflunisal är en TTR-stabilisator som finns tillgängligt för ex tempore-förskrivning inom läkemedelsförmånen. Diflunisal produceras i kapslar om 250 mg, av Apotekens Produktion och Laboratorier (APL).

Vyndaqel innehåller tafamidis som är en TTR-stabilisator. Vyndaqel marknadsförs i två styrkor med olika indikationer. 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 receptförskrivning. Se rekommendationen för [Vyndaqel 61 mg vid ärftlig och vildtyp transtyretinamyloidosis med kardiomyopati](#).

Vyndaqel 20 mg är avsett för behandling av transtyretinamyloidosis med polyneuropati i stadium 1. För Vyndaqel saknas hälsoekonomisk bedömning vid ärftlig transtyretinamyloidosis med neuropati då företaget inte inkommit med förmånsansökan till TLV.

En kapsel Vyndaqel 61 mg innehåller lika mycket tafamidis som fyra kapslar Vyndaqel 20 mg.

Levertransplantation kan i undantagsfall övervägas efter fibrilltypsbestämning, i de fall farmakologisk behandling bedöms uteslutet.

### Patienter med neuropati

- Vid stadium 1 (gångförmågan oförändrad, lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati i nedre extremiteterna)
  - diflunisalvid försämring eller om diflunisal är olämpligt
  - Vyndaqelvid försämring
  - Amvuttra, Onpattro eller Tegsedi enligt försämringskriterier (se nedan)
- 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 eller om diflunisal är olämpligt
  - Amvuttra, Onpattro eller Tegsedi enligt försämringskriterier (se nedan)
- Vid stadium 3 (sängbunden eller rullstolsburen med muskelsvaghet, ofta förekommer rubbningar i tarm- och urinblåskontrollen)
  - diflunisal
- Patienter med kardiomyopati, se NT-rådets rekommendation för [Vyndaqel 61mg vid ärftlig och vildtyp transtyretinamyloidos med kardiomyopati \(ATTR-CM\)](#)

### Utredning av patient för diagnos och inför läkemedelsbehandling

- Gentest (DNA-sekvensering) ska visa patogen TTR-mutation.
- Påvisad amyloidinlagring, TTR-amyloid, i vävnadsbiopsi. Vid ATTR-kardiomyopati kan scintigrafi med amyloidspecifik markör (ex. DPD) ersätta vävnadsbiopsi så länge AL-amyloidos uteslutits.  
Sjukdomsstadium bedöms till 1 eller 2 med PNDscore  $\leq$  IIIb (ej rullstolsburen).
- Utredningsmått för kardiomyopati, se NT-rekommendationen för Vyndaqel 61mg vid TTR-amyloidos med kardiomyopati.
- Bedömning enligt Kumamoto-skalan.
- Neurofysiologisk utredning med elektroneurografi och kvantitativ sensorisk mätning (KST).
- Patienterna ska ha visat att de kan upprätthålla god följsamhet till behandlingen.

### Försämringskriterier – Amvuttra, Onpattro eller Tegsedi kan användas då nedanstående kriterier är uppfyllda

- Patienten ska ha försämrats trots behandling med TTR-stabilisator. Försämring definieras som subjektivt upplevd försämring i kombination med någon/några av följande mått i en sammanvägd helhetsbedömning:
  - tydlig försämring vid neurofysiologisk undersökning.
  - Kumamoto-skalan  $>4$  p försämring.
  - ofrivillig viktnedgång ca 5 % av kroppsvikten/mBMI-minskning med cirka 10 % (modified BMI).
  - debut av nya symtom eller tecken på ytterligare organpåverkan (undantag vid ögonamyloidos).

### Kriterier för uppföljning och utsättning

Kvalitetsregistret SveATTR-registret ska användas för uppföljning.

Serum-ttr följs upp enligt följande:

Amvuttra – En minskning av serum-ttr med minst 75 % ska ha uppnåtts 6 veckor efter första injektionen. Om minst 75 % minskning inte uppnåtts efter 6 veckor ska utsättning av Amvuttra övervägas.

Onpattro – En minskning av serum-ttr med 75 % ska ha uppnåtts tio dagar efter första infusionen av Onpattro. Om minst 75 % minskning inte uppnåtts efter 10 dagar ska utsättning av Onpattro övervägas.

Tegsedi – En minskning av serum-ttr med minst 75 % ska ha uppnåtts 10 veckor efter första injektionen av Tegsedi. Om minst 75 % minskning inte uppnåtts efter 10 veckor ska utsättning av Tegsedi övervägas.

Om intolerabla biverkningar uppstår som inte är åtgärdbara exempelvis infusionsrelaterade biverkningar, bör behandlingen avbrytas. Om patienten, under behandling, eller inför beslut om behandling, ger signaler om bristande följsamhet bör behandlingen avbrytas.

I övrigt gäller utsättningskriterier baserat på försämringskriterier, dvs subjektivt upplevd försämring i kombination med något/några av följande:

- försämring vid neurofysiologisk undersökning.
- Kumamoto-skalan >4 p försämring.
- ofrivillig viktnedgång ca 5 % av kroppsvikten/mBMI-minskning med cirka 10 %.
- debut av nya symtom eller tecken på ytterligare organpåverkan (undantag vid ögonamyloidos).

### NT-rådets bedömning gällande Onpattro och Tegsedi

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlen baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i tre relevanta dimensioner: tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet.

#### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Ärftlig amyloidos med polyneuropati orsakas av en mutation i genen TTR på kromosom 18 (18q12.1) som kodar för serumproteinet transtyrelin (TTR). Mutationen ger inlagring av olösliga proteinkomplex (amyloid) i bland annat perifera nerver, hjärtmuskeln, ögats glaskropp och njurarna. I Sverige har cirka 90 procent av alla med sjukdomen mutationen c.148G>A (p.Val50Met). Mutationen ärvs autosomt dominant. Penetransen är låg och högst cirka 20 procent av alla som bär på mutationen har utvecklat sjukdomen vid 60 års ålder. Utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden mellan 5 och 13 år från insjuknandet.

### **Förekomst av transtyretinamyloidos**

Tillståndet är sällsynt på global nivå, men vanligt i vissa delar av Sverige (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Ärftlig transtyretinamyloidos är sällsynt på global nivå men är sannolikt underdiagnostiserad i många länder. I Sverige är förekomsten varierande över landet men vanligt i nordligaste delarna (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Prevalensen i riket i stort är 1–2 personer per 100 000 invånare, medan motsvarande siffra för Norrbotten och Västerbotten är 50 per 100 000 invånare. Totalt finns uppskattningsvis cirka 450 personer med ärftlig transtyretinamyloidos i Sverige.

### **Åtgärdens kostnadseffektivitet**

TLV:s bedömning är att kostnaden (exklusive avtal) per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med bästa möjliga omvårdnad för Tegsedi är 4,9 miljoner kronor och för Onpattro 5,7 miljoner kronor. Nationellt förhandlade avtal ger återbäring av en del av kostnaden till regionerna. Avtalen innebär att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir lägre än de värden som TLV redovisar.

### **Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen**

Osäkerheten är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög) för Onpattro och Tegsedi.

Läkemedlen har studerats i placebokontrollerade, randomiserade studier men det föreligger osäkerheter i långtidseffekter. Utifrån de data som idag finns tillgängliga, går det inte att säga att det ena läkemedlet är bättre än det andra vad gäller behandlingseffekt.

### **Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen**

Osäkerheten är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Kostnaden för Onpattro och Tegsedi är mycket hög jämfört med bästa möjliga omvårdnad. För Onpattro är osäkerheterna främst kopplade till effektduration, effekt på kardiella symtom samt dödlighet beroende på sjukdomsuttryck. För Tegsedi rör osäkerheten bland annat risken att drabbas av olika sjukdomstillstånd och död samt följsamhet till behandling.

## **Tidpunkter för revision av yttrandet**

Den här rekommendationen ersätter rekommendationen för Onpattro och Tegsedi från 2021-09-24. Uppdateringen är gjord med anledning av att diflunisal nu finns för behandling i tidiga stadier samt att TLV beslutat att Amvuttra omfattas av läkemedelsförmånerna.

## **Referenser**

[TLV:s beslut om att Amvuttra omfattas av läkemedelsförmånerna](#)  
[EPAR \(produktresumé\) för Amvuttra](#)

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

[TLV:s hälsoekonomiska värdering för Tegsedi](#)  
[EPAR \(produktresumé\) för Tegsedi](#)

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

[EPAR \(produktresumé\) för Vyndaqel](#)

[TLV:s beslut om att Vyndaqel omfattas av läkemedelsförmånerna](#)

## Länkar till mer information

Amvuttra, pivotal studie

[Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

Onpattro, pivotal studie [APOLLO](#)

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

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy  
[ATTR-ACT – studien N Engl J Med 2018; 379:1007-1016](#)

Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial  
[JAMA 2013;310\(24\):2658-67](#)

Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy  
[Neurology 2012;79\(8\):785-92](#)

Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid  
Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT  
[JAAC Heart Failure 2021;9\(2\)115-123](#)

## NT-rådets expertgrupp för transtyretinamyloidos

Medlemmar i NT-rådets expertgrupp för transtyretinamyloidos:

Anders Bergström, sammankallande, Norra sjukvårdsregionen

Intissar Anan, Norra sjukvårdsregionen

Jorge Mejia Baranda, Norra sjukvårdsregionen

Jörn Schneede, Norra sjukvårdsregionen

Lina-Maria Nordvall, Norra sjukvårdsregionen

Gustav Smith, Södra sjukvårdsregionen

Kristin Samuelsson, Sjukvårdsregion Stockholm/Gotland

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars ordförande, Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.