TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

# Underlag för beslut i landstingen

# Onpattro (patisiran)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

**Utvärderad indikation**

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

Datum för expediering av underlag: 2018-12-18

# Klinikläkemedelsuppdraget

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

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

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

Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Gunilla Eriksson (medicinsk utredare), Jenny Berg (hälsoekonom) och Marlene Andersson (jurist)

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

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Alnylam Pharmaceuticals

Diarienummer: 649/2018

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

# TLV:s bedömning och sammanfattning

- Ärftlig transtyretin amyloidos, Skelleftesjukan, som omfattar det som tidigare benämndes familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), är en ärftlig sjukdom som ger symptom från bland annat perifera nerver, hjärta, mag-tarmkanalen samt njurar. Det är en dödlig sjukdom, och utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden enligt Socialstyrelsen mellan 9 och 13 år från det att man insjuknar. Amyloidos innebär inlagring av olösliga proteinkomplex i kroppens vävnader medan polyneuropati innebär nedsatt funktion i perifera nerver, det vill säga nerver som inte hör till hjärnan eller ryggmärgen.
- Onpattro (patisiran) är avsett för behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftesjukan) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2.
- TLV bedömer att tillståndets svårighetsgrad sammantaget är mycket hög.
- Patisiran är en ”liten interfererande RNA” (small interfering RNA, siRNA), en mycket kort bit syntetiskt genmaterial som utformats för att fästa vid och blockera det genmaterial i cellen som ansvarar för att producera transtyretin. Detta leder till minskad produktion av defekt transtyretin, vilket minskar bildandet av amyloider och lindrar symptomen på hATTR amyloidos.
- TLV bedömer att bästa möjliga omvårdnad är standardbehandling för patienter med hATTR amyloidos och därmed är det mest relevanta jämförelsealternativet för patisiran. Eftersom Vyndaqel används för en del patienter inom stadium 1, har TLV även genomfört en scenarioanalys mot Vyndaqel utöver bästa möjliga omvårdnad för patienter i detta stadium. Då det finns viss användning av diflunisal i klinisk praxis, har TLV valt att presentera kliniska data och tillgängliga prisuppgifter.
- Resultaten från fas 3-studien visar att patisiran har en statistiskt signifikant och kliniskt relevant bättre effekt avseende både det primära och de sekundära effektmåtten (som omfattar framför allt polyneuropati och livskvalitet) jämfört mot placebo.
- Den rekommenderade dosen av Onpattro är 300 mikrogram per kg kroppsvikt administrerat som intravenös infusion en gång var tredje vecka.
- Onpattro har i nuläget inget avtalat pris. Företaget har angett ett pris för Onpattro på [------] kronor per injektionsflaska à 10 mg. Medelvärdet för antalet injektionsflaskor per patient givet viktfördelningen i fas 3-studien var [----], där kassation räknats in. Detta ger en genomsnittlig läkemedelskostnad för Onpattro på 219 400 kronor per administreringstillfälle, motsvarande 3 695 400 kronor per patient och år. Vid varje administreringstillfälle tillkommer en infusionskostnad, som TLV har antagit vara 3 981 kronor.
- Företagets hälsoekonomiska modell tar hänsyn till olika grader av polyneuropati och hjärtpåverkan, som är kopplade till ökade risker att dö. Företaget antar att Onpattro har en positiv effekt på hjärtat, baserat på statistiskt signifikanta explorativa effektmått i den kliniska studien.
- Resultatet i företagets grundscenario innebär att patienter vinner [----] levnadsår vid behandling med Onpattro. Kostnaden är [----------] kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med bästa möjliga omvårdnad när kostnader för produktionsbortfall tas med. Vid jämförelse mot Vyndaqel är motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår [----------] kronor för Onpattro.
- Det föreligger stora till mycket stora osäkerheter i de kliniska effektparametrarna, särskilt vad gäller Onpattros effekt på hjärtat och långtidseffekter, samt underliggande mortalitet i de olika hälsotillstånden. TLV bedömer osäkerheterna i de hälsoekonomiska analyserna som höga för jämförelsen mot bästa möjliga omvårdnad och som mycket höga för jämförelsen mot Vyndaqel.
- TLV skattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med Onpattro jämfört med bästa möjliga omvårdnad till omkring 5,7 miljoner kronor utan kostnader för produktionsbortfall. Vid jämförelse mot Vyndaqel är den skattade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår omkring 6,1 miljoner kronor för Onpattro.

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

# Innehållsförteckning


1 Medicinskt underlag Onpattro ..... 1

1.1 Ärftlig transtyretin amyloidos, Skelleftesjukan ..... 1
1.2 Läkemedlet ..... 2
1.3 Behandling och svårighetsgrad ..... 3
1.4 Klinisk effekt och säkerhet ..... 5

2 Hälsoekonomi ..... 18

2.1 Effektmått ..... 19
2.2 Kostnader och resursutnyttjande ..... 25

3 Resultat ..... 29

3.1 Företagets grundscenario ..... 29
3.2 TLV:s grundscenario ..... 35
3.3 Budgetpåverkan ..... 38
3.4 Samlad bedömning av resultaten ..... 39

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder ..... 40

5 Den etiska plattformen ..... 40

6 Referenser ..... 41

Bilagor ..... 43

Bilaga 1 – Beskrivning av mNIS+7 ..... 43

# 1 Medicinskt underlag Onpattro

## 1.1 Ärftlig transtyretin amyloidos, Skelleftesjukan

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från Socialstyrelsen [1].

### Sjukdom/tillstånd

Ärftlig transtyretin amyloidos, Skelleftesjukan, som omfattar det som tidigare benämndes familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), är en ärftlig sjukdom som ger symptom från bland annat perifera nerver, hjärta, mag-tarmkanalen samt njurar. Det är en dödlig sjukdom, och utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden mellan 9 och 13 år från det att man insjuknar. 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 ålder, vanligen som domningar och känselbortfall i fötter och underben. Efter hand försvagas också arm- och benmuskler. En del patienter uppvisar ofrivillig viktnedgång och symptom från mag-tarmkanalen. Ibland visar dessa symptom sig tidigt i förloppet, ibland inte. Rubbningar i hjärtrytmen (arytmier) är vanliga och med tiden även hjärtsvikt. Njurarna påverkas och på sikt kan njursvikt uppkomma. En del personer får torra ögon och nedsatt syn. Sjukdomen har ett fortskridande förlopp där både snabbare och mer långsamma förlopp förekommer.

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

### Förekomst

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

### Orsak

Familjär amyloidos med polyneuropati orsakas av en förändring (mutation) i genen för proteinet transtyretin som huvudsakligen tillverkas i levern. I Sverige har cirka 90 procent av alla med sjukdomen mutationen c.148G>A(p.Val50Met), som gör att aminosyran[1] 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 autosomalt dominant. Det innebär att om en av föräldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att ärva mutationen 50 procent. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.

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

[1] Aminosyror är de delar som proteiner består av.

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

Familjär amyloidos med polyneuropati är en dödlig sjukdom, 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.

## 1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Onpattro innehåller den aktiva substansen patisiran. Läkemedlet fick centralt godkännande från europeiska kommissionen den 20 september 2018. Onpattro är ett särläkemedel.

### 1.2.1 Indikation

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

### 1.2.2 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 Onpattro, patisiran, är en ”liten interfererande RNA” (small interfering RNA, siRNA), en mycket kort bit syntetiskt genmaterial som utformats för att fästa vid och blockera det genmaterial i cellen som ansvarar för att producera transtyretin. 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.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Onpattro är 300 mikrogram per kg kroppsvikt administrerat som intravenös infusion en gång var tredje vecka.

Doseringen baseras på faktisk kroppsvikt. För patienter som väger ≥ 100 kg är den maximala rekommenderade dosen 30 mg.

Tillskott med ungefär 2 500 IE vitamin A per dag rekommenderas för patienter som behandlas med Onpattro.

**Nödvändig premedicinering**
Alla patienter bör få premedicinering före administrering av Onpattro för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (IRR). Vart och ett av de följande läkemedlen ska ges på dagen för Onpattroinfusion minst 60 minuter innan infusionen påbörjas:

- intravenös kortikosteroid (dexametason 10 mg eller motsvarande);
- peroralt paracetamol (500 mg);
- intravenös H1-blockerare (difenhydramin 50 mg eller motsvarande);
- intravenös H2-blockerare (ranitidin 50 mg eller motsvarande).

För premedicinering som inte finns tillgänglig eller inte tolereras intravenöst kan motsvarande läkemedel administreras peroralt.

Om kliniskt indicerat, kan kortikosteroiddosen trappas ned i steg som inte är större än 2,5 mg till en minimidos på 5 mg dexametason intravenöst eller motsvarande. Patienten bör ha fått minst tre på varandra följande intravenösa infusioner av Onpattro utan att uppleva några IRR före varje minskning av premedicinering med kortikosteroid. Ytterligare eller högre doser av ett eller flera premedicineringsläkemedel kan vid behov administreras för att minska risken för IRR.

Infusion av Onpattro i hemmet kan övervägas för patienter som har tolererat minst tre infusioner väl på kliniken. Beslut om att en patient ska få infusioner i hemmet ska tas efter utvärdering och rekommendation av den behandlande läkaren. Infusioner i hemmet ska administreras av sjukvårdspersonal.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från Socialstyrelsen [1].

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

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

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

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

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

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

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

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

För torra ögon finns tårersättningsmedel och sår på hornhinnan kan behandlas med antibiotika i ögat.

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

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

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har kommit in med två olika jämförelsealternativ, bästa möjliga omvårdnad (BSC) och Vyndaqel som innehåller den aktiva substansen tafamidis.

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

Vyndaqel är indicerat för behandling av transtyretinamyloidos (TTR-amyloidos) hos vuxna med symptomgivande polyneuropati i stadium 1 för att fördröja perifer neurologisk försämring genom att minska amyloidbildning och därmed bromsa upp sjukdomsförloppet. Enligt företaget behandlades [---] patienter med Vyndaqel under 2017.

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

Vyndaqel är ett godkänt läkemedel i kapselform à 20 mg och rekommenderad dos är 1 kapsel dagligen. Den aktiva substansen i Vyndaqel, tafamidis, är en transtyretinstabiliserare. Den binder till transtyretin, vilket hindrar det från att brytas sönder och på så sätt förhindrar att amyloid bildas, vilket fördröjer nervsjukdomens förlopp. Vyndaqel är endast indicerat för patienter i stadium 1 av sjukdomen. TLV har genomfört en scenarioanalys mot Vyndaqel för denna patientgrupp.

TLV har utöver alternativen ovan även övervägt alternativen diflunisal och Tegsedi. Diflunisal är ett antiinflammatoriskt läkemedel i tablettform som förskrivs till patienter med ärftlig transtyretin amyloidos. Diflunisal är inte ett godkänt läkemedel utan förskrivs på licens. Förskrivning av licensläkemedel kan beviljas av Läkemedelsverket för att tillgodose särskilda behov inom hälso-och sjukvården. Diflunisal är inte tillgängligt på samma sätt som de godkända och marknadsförda läkemedlen som används som del av bästa möjliga omvårdnad. TLV gör bedömningen att den kliniska evidensen för diflunisal inte möjliggör skattningar av relativ effekt mot patisiran (se avsnitt 1.4.2). Eftersom det finns viss användning av diflunisal i klinisk praxis, har TLV valt att presentera kliniska data och tillgängliga prisuppgifter i respektive avsnitt.

Tegsedi innehåller den aktiva substansen inotersen som godkändes i juli 2018. Tegsedi är en typ av läkemedel som kallas antisensoligonukleotid-hämmare. Läkemedlet ges som subkutana injektioner och är avsett för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR, Skelleftesjukan) [3]. Tegsedi har nyligen blivit godkänt och kan därför antas ha ingen eller mycket liten användning i nuläget. En utvärdering av Tegsedi har beställts av NT rådet och är planerad i början av 2019.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av diskussionen ovan bedömer TLV att bästa möjliga omvårdnad är standardbehandlingen för patienter med hATTR amyloidos i alla sjukdomsstadier och därmed är det mest relevanta jämförelsealternativet för patisiran. Eftersom Vyndaqel används för en del patienter inom stadium 1, har TLV även genomfört en scenarioanalys mot Vyndaqel utöver bästa möjliga omvårdnad för patienter i detta stadium. Då det finns viss användning av diflunisal i klinisk praxis, har TLV valt att presentera kliniska data och tillgängliga prisuppgifter i respektive avsnitt.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

I det kliniska studieprogrammet för patisiran (Onpattro) ingår sex studier, tre mindre studier (studie 001, 005 och 002) för att utvärdera dos, en pivotal fas 3-studie (APOLLO) samt två öppna förlängningsstudier (003, 006). Nedan diskuteras den pivotala studien APOLLO samt förlängningsstudierna [4-6].

## APOLLO

### Metod

I APOLLO utvärderades effekt och säkerhet för patisiran. APOLLO är en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie 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 300 mikrogram per kilo 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.

Inklusionskriterier i studien var bland annat ålder (18–85 år), dokumenterad TTR-mutation, diagnosen ärftlig transtyretin amyloidos med polyneuropati, NIS-skala 5 - 130, Karnofsky performance status[2] ≥60%, PND-skala[3] ≤3B samt förväntad överlevnad på minst två år. Patienter som genomgått levertransplantation eller planerade en levertransplantation exkluderades från studien. Andra exklusionskriterier var bland annat patienter som hade NYHA III och NYHA IV.

Randomiseringen stratifierades efter NIS[4] (poäng mellan 5–49 mot 50–130), tidig symptomdebut (<50 år) med V30M-mutation mot alla övriga TTR-mutationer (V30M mot icke-V30M) och tidigare behandling med antingen tafamidis eller diflunisal.

Primärt effektmått i studien var förändringen från baslinjen till 18 månader enligt modifierad skala för neuropatisk försämring + 7 (modified Neurologic Impairment Score+7, 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. mNIS+7 skalan är en modifikation av en annan vanlig neuropatiskala, NIS. Två poängs skillnad i mNIS+7 anses kliniskt relevant. Se bilaga 1 för beskrivning av mNIS+7.

Sekundära effektmått var bland annat förändringen från baslinjen till 18 månader enligt totalpoäng på Norfolk-skalan om livskvalitet vid diabetesneuropati (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN). Frågeformuläret Norfolk QoL-DN är patientrapporterat och omfattar områden relaterat till nervfunktion i små och stora nervfibrer, autonom nervfunktion, symptom och aktiviteter i dagliga livet. Totalpoängen kan variera från -4 till 136, där en högre poäng anger en försämring av livskvaliteten.

Andra sekundära effektmått var NIS-svaghet (NIS-W) som anger motorisk styrka, Rasch-Built Overall Disability (R-ODS) patientrapporterad förmåga att utföra aktiviteter i dagligt liv, 10-meters gångtest som mäter gånghastighet, modified body mass index (mBMI) som anger nutritionsstatus samt Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) symptompoäng som rapporteras av patienten.

Explorativa effektmått inkluderade bland annat NIS+7, gripförmåga, FAP-stadium (0–3) och PND-skala (0–4), hjärtpåverkan (EKG, väggtjocklek i vänsterkammaren, NT-proBNP m.fl.), EQ-5D och EQ-VAS (livskvalitetsmått) samt transtyretinnivåer.

Analyser av alla effektmått gjordes vid 9 och 18 månader.

---

[2] Karnofsky Performans Status, en skala från 0-100 för mätning av en persons förmåga att utföra vanliga aktiviteter, utvärdering av en patients framsteg efter behandling, eller bedömning av en patients lämplighet för viss behandling.
[3] PND = Polyneuropathy Disability. En skala på 0-4; 0 motsvarar ingen påverkan och 4 betydande påverkan.
[4] NIS=Neuropathy Impairment Score 5-130. En högre poäng visar på försämring.

## Resultat

I studien behandlades 148 patienter med patisiran och 77 patienter fick placebo. Patienternas ålder (median) vid baslinjen var 62 år och 74 procent av patienterna var män. 39 olika TTR-mutationer var representerade och den vanligaste var V30M (43%). Cirka tio procent av patienterna hade en V30M-mutation och tidig symptomdebut (<50 år). Vid baslinjen hade 46 procent av patienterna sjukdom i stadium 1 och 53 procent av patienterna hade sjukdom i stadium 2. Cirka hälften av patienterna hade tidigare fått behandling med tafamidis eller diflunisal. 49 procent av patienterna hade New York Heart Association (NYHA)[5] klass I och 50 procent av patienterna hade klass II. Drygt hälften av patienterna (56%) hade fördefinierad kardiologisk påverkan[6].

Patientdemografi och baslinjeegenskaper var balanserade mellan patientgrupperna förutom att det var en högre andel patienter inom patisirangruppen med icke V30M-mutation (62% resp. 48%). Baslinje för NIS för patisiran- och placebogruppen var 60,50 respektive 57,02 poäng. Baslinje för mNIS+7 var 80,93 respektive 74,61 poäng. 93 procent av patienter som behandlades med patisiran och 62 procent av patienter som behandlades med placebo fullföljde studien med tilldelad behandling.

Resultaten från APOLLO visar att patisiran har en statistiskt signifikant fördel jämfört mot placebo vid 18 månaders behandling enligt mNIS+7. Patienter som behandlades med patisiran hade en genomsnittlig sänkning (förbättring) med 6,0 poäng i mNIS+7 i förhållande till baslinjen jämfört med en genomsnittlig ökning (försämring) med 28,0 poäng för patienterna som fick placebo. Den genomsnittliga skillnaden efter 18 månader var 34,0 poäng. Statistiskt signifikanta fördelar observerades även för varje undergrupp i mNIS+7. Se tabell 1 och figur 1 och 3. Även för de sekundära effektmåtten observerades statistiskt signifikanta fördelar för patisiran jämfört mot placebo. Se tabell 1 och figur 2.

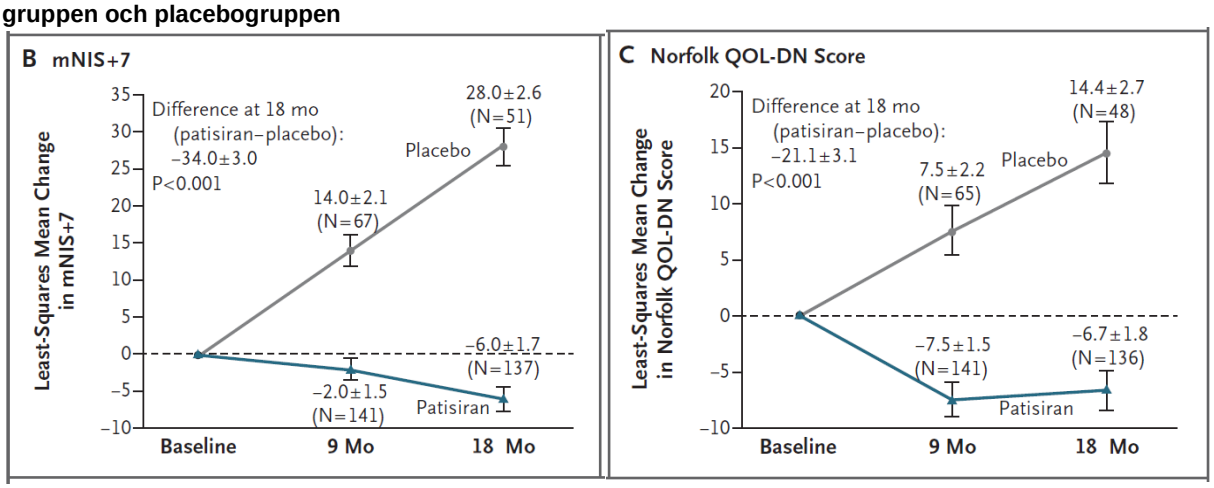
**Tabell 1 Kliniska effektresultat från APOLLO**

| Resultatmått[a] | Baslinje, genomsnitt (SD) | | Förändring från baslinjen vid 18 månader, genomsnittlig LS (SEM) | | Patisiran-placebo Behandlingsskillnad, genomsnittlig LS (95% KI) | p-värde |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Patisiran N=148 | Placebo N=77 | Patisiran | Placebo | | |
| **Primärt effektmått** | | | | | | |
| mNIS+7[b] | 80,9 (41,5) | 74,6 (37,0) | −6,0 (1,7) | 28,0 (2,6) | −34,0 (−39,9, −28,1) | p < 0,001 |
| **Sekundära effektmått** | | | | | | |
| Norfolk QoL-DN[b] | 59,6 (28,2) | 55,5 (24,3) | −6,7 (1,8) | 14,4 (2,7) | −21,1 (−27,2, −15,0) | p < 0,001 |
| NIS-W[b] | 32,7 (25,2) | 29,0 (23,0) | 0,05 (1,3) | 17,9 (2,0) | -17,9 (−22,3, −13,4) | p < 0,001 |
| R-ODS[c] | 29,7 (11,5) | 29,8 (10,8) | 0,0 (0,6) | −8,9 (0,9) | 9,0 (7,0, 10,9) | p < 0,001 |
| 10-meters gångtest (m/sek)[c] | 0,80 (0,40) | 0,79 (0,32) | 0,08 (0,02) | −0,24 (0,04) | 0,31 (0,23, 0,39) | p < 0,001 |
| mBMI[d] | 970 (210) | 990 (214) | −3,7 (9,6) | −119 (14,5) | 116 | p < 0,001 |
| COMPASS 31[b] | 30,6 (17,6) | 30,3 (16,4) | −5,3 (1,3) | 2,2 (1,9) | −7,5 (−11,9, −3,2) | p < 0,001 |

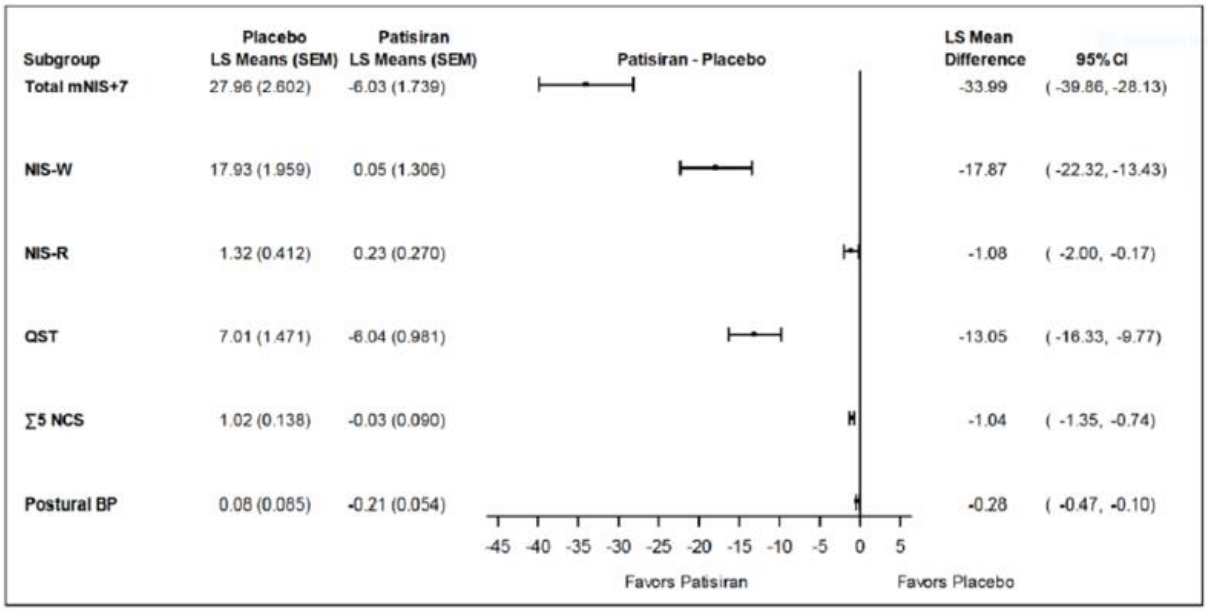
SD = standardavvikelse, Genomsnittlig LS = genomsnittlig minstakvadratmetod (least squares mean), SEM = standardmätosäkerhet (standard error of the mean), KI = konfidensintervall, NIS-W, NIS-svaghet (motorisk styrka), R-ODS = patientrapporterad förmåga att utföra aktiviteter i dagligt liv (Rasch-Built Overall Disability), 10-meters gångtest (gånghastighet); mBMI = nutritionsstatus (modified body mass index), COMPASS 31 = patientrapporterade symptompoäng (Composite Autonomic Symptom Score 31).
[a] Alla resultatmått analyserades genom att använda metoden blandeffektmodell med upprepade mått (mixed-effect model repeated measures, MMRM). [b] En lägre siffra anger mindre nedsättning/färre symptom. [c] En högre siffra anger mindre funktionshinder/mindre försämring. [d] mBMI: kroppsmasseindex (body mass index, BMI; kg/m$^2$) multiplicerat med serumalbumin (g/l), en högre siffra anger bättre nutritionsstatus; nutritionsstatus gynnade patisiran så tidigt som vid 3 månader.

[5] New York Heart Association (NYHA I-IV) definierar graden av hjärtsvikt hos en patient.
[6] Kardiologisk påverkan definierat som väggtjocklek i vänsterkammaren vid baslinjen på ≥13 mm utan anamnes på hypertoni eller aortaklaffsjukdom.

**Figur 1 och Figur 2 Genomsnittlig förändring från baslinje mNIS+7 respektive Norfolk QoL-DN i patisiran-gruppen och placebogruppen**



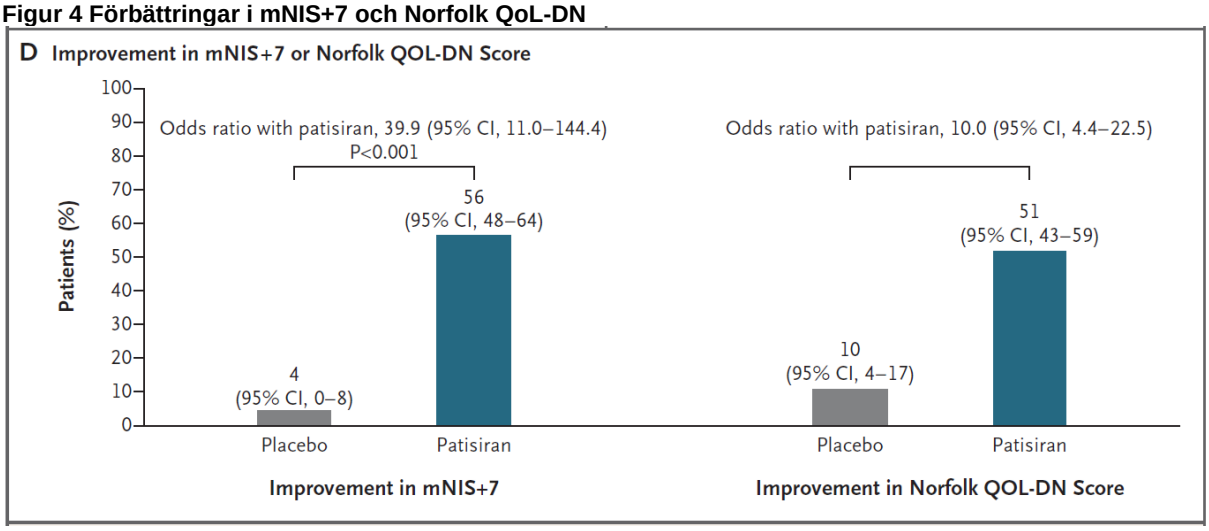

**Figur 3 Förändring mNIS+7 komponenter från baslinje till 18 månader**




Andelen patienter som upplevde förbättring enligt mNIS+7 (förändring från baslinjen <0 poäng) var 56 procent (83 patienter) i patisirangruppen och 4 procent (3 patienter) i placebogruppen.

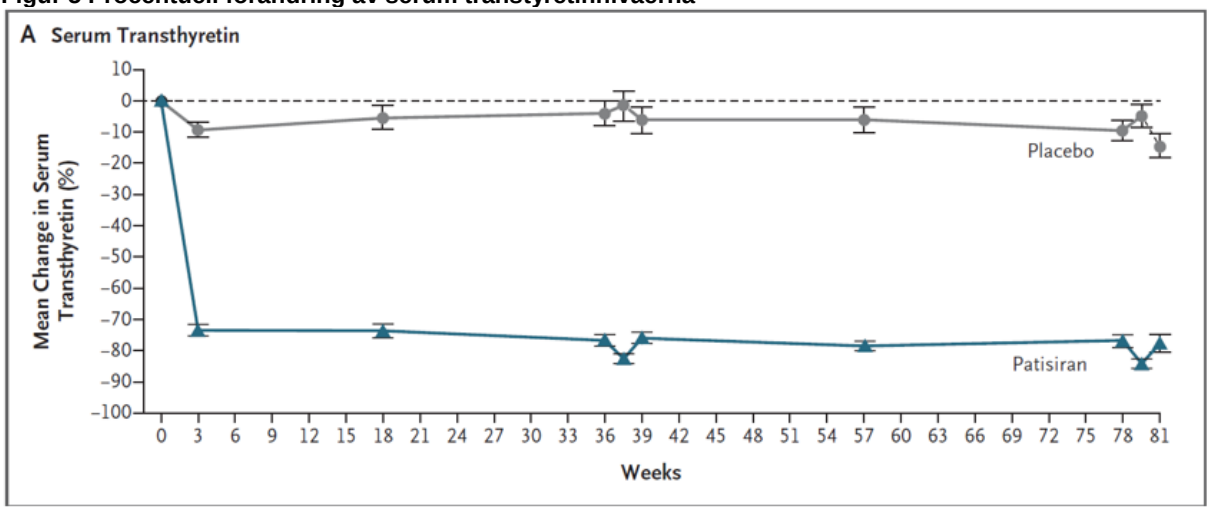
Andelen patienter som upplevde förbättring av livskvalitet enligt Norfolk QoL-DN (förändring från baslinjen med <0 poäng) var 51 procent (75 patienter) i patisirangruppen och 10 procent (8 patienter) i placebogruppen. Se figur 4.

**Figur 4 Förbättringar i mNIS+7 och Norfolk QoL-DN**



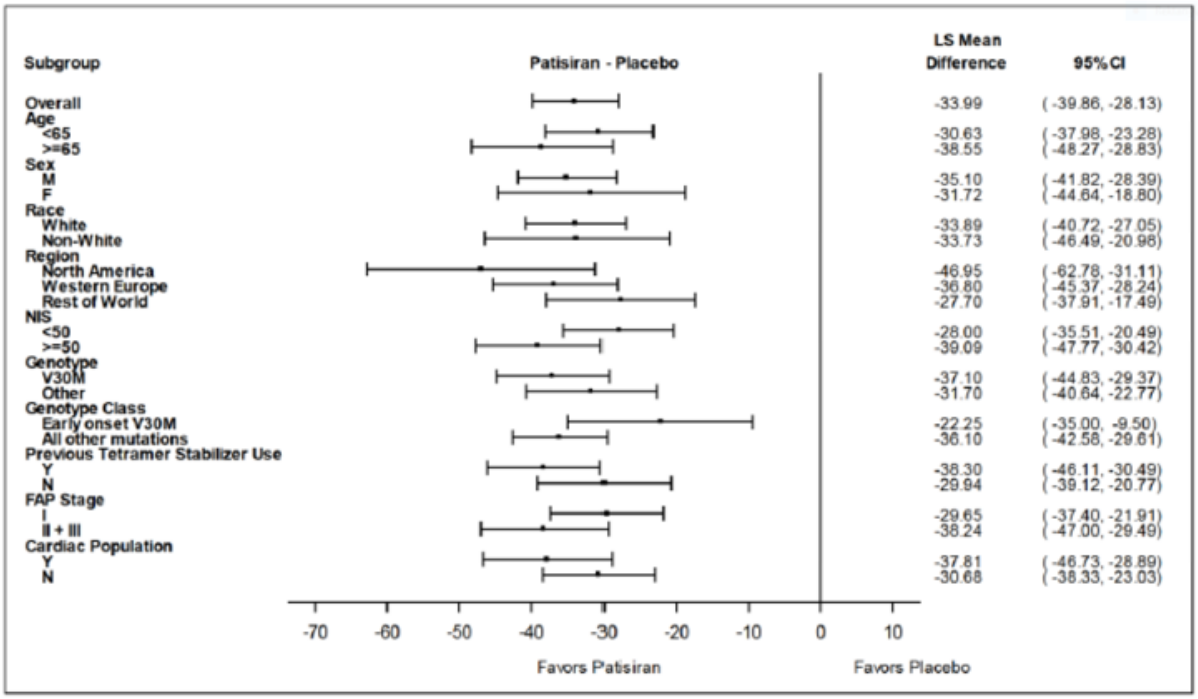

Behandling med patisiran syftar till att minska mängden transtyretin som är ett protein som tillverkas i levern. Ett av de explorativa effektmåtten i APOLLO-studien var serum transtyretinnivåer. Figur 5 visar att nivåerna av transtyretin sjunker under de tre första veckorna och därefter är den genomsnittliga förändringen av transtyretinnivåerna konstant (cirka 80%) under hela studielängden på 18 månader.

**Figur 5 Procentuell förändring av serum transtyretinnivåerna**



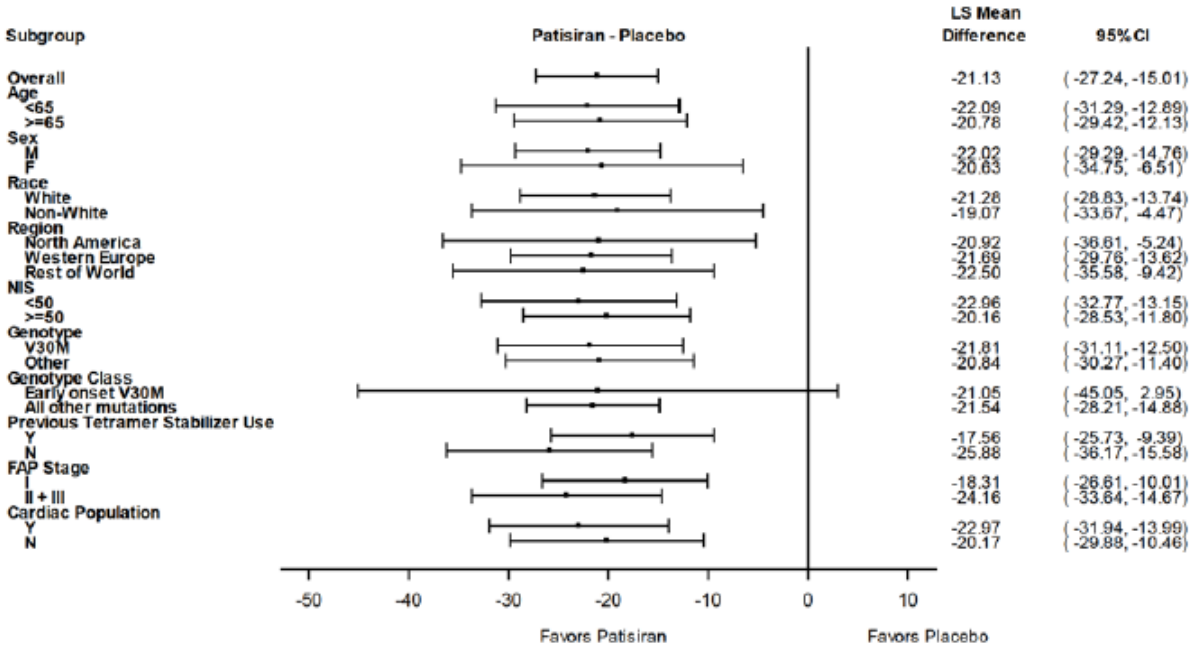

Patienter som fick patisiran upplevde liknande fördelar jämfört med placebo av mNIS+7- och Norfolk QoL-DN-poäng tvärs över alla undergrupper, inklusive ålder, kön, ras, region, NIS-poäng, V30M-mutationsstatus, tidigare användning av tafamidis eller diflunisal, sjukdomsstadium och patienter med fördefinierad kardiologisk påverkan. Patienter upplevde nytta tvärs över alla TTR-mutationer och det fullständiga spannet av sjukdomssvårighetsgrad som studerades. Se figur 6 och 7.

**Figur 6 Förändring mNIS+7 från baslinje till 18 månader jämfört mot placebo för olika subgrupper**




Förändringen av Norfolk QoL-DN var jämförbar över alla subgrupper förutom de patienterna med tidigt insjuknande och med V30M-mutation.

**Figur 7 Förändring av Norfolk QoL-DN från baslinje till 18 månader för olika subgrupper**




I APOLLO-studien ingick en delpopulation med kardiomyopati (hjärtsjukdom), 90 patienter i patisirangruppen och 36 patienter i placebogruppen. Det förekom ingen stratifiering i samband med randomiseringen för denna patientgrupp. Andelen hjärtpatienter inom patisirangruppen var högre jämfört med placebogruppen (60,8% respektive 46,8%). Drygt 70 procent hade icke V30M-mutation och 60 procent var i NYHA II.

N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) är ett mått som används vid diagnos av hjärtsvikt/kardiomyopati och som visats ha prognostiskt värde för mortalitet. Förhållandet

mellan NT-proBNP och mortalitet för AL-amyloidos finns beskrivna i flera studier. En studie indikerar att hos patienter med ett baslinjevärde för NT-proBNP >650 ng/l har en sänkning av NT-med proBNP >30 % och >300 ng/l ett prognostiskt värde för minskning av mortalitet [7].

Hos patienter med fördefinierad kardiologisk påverkan var NT-proBNP 727 ng/l och 711 ng/l vid baslinjen (geometriskt genomsnitt) för patisiranbehandlade respektive placebobehandlade patienter. Vid 18 månader sjönk det geometriska genomsnittsförhållandet för patisirangruppen till 544,06 ng/l och ökade till 1116,75 ng/l i placebogruppen. Vid 18 månader var det justerade geometriska genomsnittsförhållandet jämfört med baslinjen 0,89 med patisiran och 1,97 med placebo (förhållande 0,45; p < 0,001), vilket motsvarar 55 procent skillnad till fördel för patisiran.

Vid baslinjen var väggtjockleken i vänsterkammaren ≥13 mm. Centralbedömda EKG visade minskningar av väggtjocklek i vänsterkammaren (genomsnittlig skillnad least squares: −0,9 mm; 95 % konfidensintervall [−1,7, −0,2]) med patisiranbehandling jämfört mot placebo.

### Studie 003

Studie 003 var en öppen, multicenter, fas 2, förlängningsstudie som pågick upp till två år för att utvärdera långtidseffekterna för patisiran. De patienter som tidigare behandlats och tolererat patisiran i dos-titreringsstudien 002 fick möjlighet att fortsätta behandling med patisiran i förlängningsstudien 003. Totalt 27 patienter med hATTR amyloidos med neuropati inkluderades i studien och 25 patienter fullföljde studien. Medelåldern var 57,9 år och 66,7 procent av patienterna var män. 74,1 procent hade en V30M-mutation. Samtidig behandling med tafamidis eller diflunisal var tillåtet. Elva patienter (40,7%) tillhörde den fördefinierade subpopulationen med hjärtpåverkan. Totaldurationen (medel) för patisiranbehandling var 24,7 månader. Det genomsnittliga baslinjevärdet för mNIS+7 var 53,02 poäng. Efter 24 månaders behandling med patisiran minskade mNIS+7 med 6,95 poäng. Se tabell 2.

**Tabell 2 Förändring från baslinjen i mNIS+7 i studie 003**

| | **Patisiranbehandling** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **6 månader (vecka 27)** | **12 månader (vecka 54)** | **18 månader (vecka 81)** | **24 månader (vecka 108)** |
| Antal patienter | 27 | 27 | 27 | 26 |
| Medel förändring (SEM) | -1,33 (2,04) | -3,26 (2,29) | -0,88 (2,69) | -6,95 (2,03) |
| Median förändring (range) | -2,00 (-25,38, 22,00) | -2,50 (-29,75, 24,00) | -2,50 (-26,88, 35,75) | -7,00 (-34,63, 15,38) |

SEM= standardmätosäkerhet (standard error of the mean)

### Studie 006

Studie 006 är en pågående öppen, multicenter förlängningsstudie, Global-OLE. De patienter som fullföljde fas 2-studien 003 och 004 (APOLLO) fick möjlighet att delta i förlängningsstudien 006. Alla 25 patienter som fullföljde studie 003 inkluderades i studie 006. 163 av 169 patienter som fullföljde APOLLO inkluderades i 006. I juli 2017 gjordes en interimsanalys och vid den tidpunkten fanns resultat avseende mNIS+7 från 64 patienter som behandlats i 52 veckor. I tabell 3 redovisas baslinjedata för mNIS+7 för samtliga patienter samt mNIS+7 resultat för de 64 patienter som totalt behandlats med patisiran i 52 veckor. Studie 006 beräknas vara klar i slutet av 2023.

**Tabell 3 Resultat mNIS+7 vid vecka 52 i studie 006**

| Besök | Faktiskt värde/ Förändring | Statistik | 004 placebo 43 patienter | 004 patisiran 120 patienter | 003 patisiran 25 patienter |
|---|---|---|---|---|---|
| Baslinje | Faktiskt värde | Antal patienter | 43 | 116 | 25 |
| | | Medel | 100,08 | 77,74 | 45,66 |
| | | SD | 43,739 | 43,695 | 31,640 |
| | | Median | 93,88 | 73,94 | 40,00 |
| | | Min, Max | 21,5, 190,1 | 8,0, 198,9 | 3,0, 127,8 |
| Vecka 52 | Faktiskt värde | Antal patienter | 10 | 30 | 24 |
| | | Medel | 99,65 | 81,53 | 48,49 |
| | | SD | 44,389 | 39,167 | 37,965 |
| | | Median | 107,13 | 78,75 | 41,75 |
| | | Min, Max | 15,0, 173,0 | 17,0, 163,0 | 1,5, 164,4 |
| | Förändring från baslinje | Antal patienter | 10 | 30 | 24 |
| | | Medel | -1,31 | 1,48 | 2,47 |
| | | SEM | 3,116 | 2,560 | 2,751 |
| | | Median | -1,13 | 2,38 | 2,25 |
| | | Min, Max | -17,1, 11,3 | -29,8, 44,4 | -34,0, 36,6 |

SD= standardavvikelse, SEM=standardmätosäkerhet (standard error of the mean)

Företaget har kommit in med en poster som presenterades vid AANEM kongressen[7] i oktober 2018. Vid en ytterligare interimsanalys som är gjord 1 augusti 2018 har 77 procent av patienterna behandlats i 52 veckor. Resultaten visar att patisiran har fortsatt bibehållen effekt avseende mNIS+7 [8].

### Oönskade händelser i de kliniska studierna

Andelen rapporterade biverkningar i APOLLO var jämförbara mellan patisirangruppen och placebogruppen (96,6% resp. 97,4%). Andelen allvarliga biverkningar (serious adverse events) i patisirangruppen var 36,5% och 40,3% i placebogruppen.

I patisirangruppen rapporterade 7 patienter (4,7%) biverkningar som medförde behandlingsavbrott, jämfört med 11 patienter (14,3%) i placebogruppen. Andelen studieavbrott på grund av biverkningar var 4,7% för de patienter som behandlades med patisiran och 11,7% för de patienter som fick placebo.

Under det kliniska studieprogrammet avled totalt 21 patienter, 15 patienter som behandlades med patisiran och 6 patienter som fick placebo. Under APOLLO avled 7 patienter (4,7%) i patisirangruppen och 6 patienter (7,8%) i placebogruppen. I delpopulationen med kardiomyopati avled 5 patienter som behandlades med patisiran och 4 patienter fick placebo. Inget av dödsfallen bedömdes vara relaterat till patisiran. Under de öppna uppföljningsstudierna 003 och 006 avled 7 patienter som behandlades med patisiran. 14 av de totalt 21 patienterna som avled var allokerade till delpopulationen med hjärtpåverkan.

Av totalt 225 patienter fullföljde 82,2 procent behandlingen i studien. I placebogruppen avbröt 29 av 77 patienter (37,7%) studien jämfört med 11 av 148 patienter (7,4%) som behandlades med patisiran. Den vanligaste orsaken till studieavbrott var otillräcklig effekt eller försämring av sjukdomen.

[7] American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine

**Tabell 4 Oönskade händelser i APOLLO**

| | Patisiran, antal patienter (%) | Placebo, antal patienter (%) |
|---|---|---|
| **Totalt antal patienter** | **148 (100)** | **77 (100)** |
| Andel biverkningar (%) | 143 (97) | 75 (97) |
| Biverkningar som ledde till avbrytande av behandlingen | 7 (5) | 11 (14) |
| Biverkningar som ledde till studieavbrott | 7 (5) | 9 (12) |
| Andel allvarliga biverkningar (serious adverse events) | 54 (36) | 31 (40) |
| Andel svåra biverkningar (severe adverse events) | 40 (28) | 28 (36) |
| Dödsfall | 7 (5) | 6 (8) |

### Delpopulation med kardiomyopati

I APOLLO ingick totalt 126 patienter i subgruppen med kardiomyopati (90 patienter i patisirangruppen och 36 patienter i placebogruppen). 5,6% av patienterna avled i patisirangruppen och 11,1% i placebogruppen. Andelen allvarliga biverkningar i patisirangruppen var 34,4% och 50% i placebogruppen. Allvarliga hjärtbiverkningar rapporterades hos 14,4% av patienter i patisirangruppen och 11,1% i placebogruppen.

### Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste rapporterade biverkningarna var perifert ödem, för patisiran 29,7% och placebo 22,1%, och infusionsrelaterade reaktioner (IRR), för patisiran 18,9% och placebo 9,1%. Den enda biverkan som ledde till utsättning av patisiran var en IRR (0,7%). Andra vanliga biverkningar som rapporterades för patisiran var bronkit, sinuit, rinit, yrsel, dyspné, dyspepsi, erytem, artralgi och muskelspasmer.

Premedicineringen som ges innan infusionerna avser att minska risken för IRR. Symptom på IRR omfattar, men är inte begränsade till: artralgi eller smärta (inklusive smärta i rygg, nacke eller muskuloskeletal smärta), värmevallning/rodnad (inklusive erytem i ansiktet eller varm hud), illamående, buksmärta, dyspné eller hosta, obehag i bröstet eller bröstsmärta, huvudvärk, utslag, frossa, yrsel, utmattning, ökad hjärtfrekvens eller hjärtklappning, hypotoni, hypertoni och ansiktsödem.

### TLV:s diskussion

TLV bedömer att fas 3-studien APOLLO är adekvat kontrollerad, men konstaterar att det föreligger obalanser i baslinjedata.

Patisiran har visat statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta effektfördelar för både de primära och sekundära effektmåtten. Patisiran visar dessutom på positiva fördelar avseende de explorativa effektmåtten. Inte alla effektmått (till exempel mNIS+7) används i sin helhet i klinisk vardag idag, men resultaten bedöms sammantaget vara kliniskt relevanta.

I studien ingår en fördefinierad subgrupp med kardiomyopati (hjärtsjukdom), men någon stratifiering gjordes inte för subgruppen. NT-proBNP var i APOLLO ett explorativt effektmått och den kliniska relevansen av skillnaden i effekt med patisiran på den variabeln är inte fullt tydliggjord. Resultaten för patisiran visar dock på en potentiell positiv effekt på hjärtparametrar.

APOLLO visar bibehållen effekt av patisiran över studiens 18 månader. Det finns viss uppföljningsdata i upp till 36 månader som tyder på en bibehållen effekt över tid.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att resultaten från APOLLO visar att patisiran har en statistiskt signifikant och kliniskt relevant bättre effekt avseende både de primära och sekundära effektmåtten jämfört mot placebo.

### 1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

**Tafamidis**

Företaget har utfört en så kallad Bucheranalys för att utvärdera effekten av patisiran jämfört mot tafamidis. I den indirekta jämförelsen ingår APOLLO och Fx-005 [9] som båda är fas 3-studier.

De effektmått som har utvärderats är:

- NIS-LL[8] – förändring från baslinje;
- NIS-LL respons[9] - definierad som andel patienter med 2 poäng ökning från baslinjen;
- Norfolk QoL-DN – förändring från baslinje;
- mBMI – förändring från baslinje.

Data avseende Norfolk QoL-DN, NIS-LL respons och mBMI för tafamidis har hämtats från original studien Fx-005 medan data för NIS-LL hämtades från en post hoc analys [10].

Patisirandata för NIS-LL hämtades från effektmåttet NIS+7 i APOLLO. Därefter genomfördes post hoc-analyser för att få fram data avseende NIS-LL och NIS-LL respons.

Det förekommer skillnader i baslinjekaraktäristika som ålder, kön, förekomst av V30M-mutation, FAP-stadium, baslinje för NIS-LL skalan samt patienternas tidigare behandlingar. Företaget har gjort antagandet att alla patienter som behandlades med tafamidis befann sig i stadium 1. För att justera för obalanserna i de olika studierna används subgruppsanalyser från APOLLO som baserades på FAP-stadium, genmutation och tidigare behandling. Subgrupper som ålder och kön ingick inte i analysen. Matchningen av patientpopulationerna medför att få patienter ingår i analyserna för patisiran, vilket påverkar den statistiska styrkan. Företaget har därför utfört en scenarioanalys som omfattar patienter i stadium 1 samt tre känslighetsanalyser som omfattar patientpopulationerna mITT, patienter med ärftlig transtyretin amyloidos i stadium 1 med V30M-mutation, samt patienter med ärftlig transtyretin amyloidos i stadium 1 som är behandlingsnaiva. Se tabell 5.

Tabellerna och figurerna under detta avsnitt är hämtade från företagets underlag.

[8] NIS-LL = Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb
[9] NIS-LL respons, definierad som andel patienter med 2 poäng ökning från baslinjen

**Tabell 5 Baslinjeuppgifter från APOLLO och Fx-005**

| Trial | Population | Treatment | Sample Size | NIS-LL Mean (SD) | Norfolk QoL-DN Mean (SD) | mBMI Mean (SD) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fx-005** | ITT population | Tafamidis | 64 | 8.4 (11.40) | 27.3 (24.17) | 1004.6 (165.20) |
| | | Placebo | 61 | 11.4 (13.54) | 30.8 (26.7) | 1011.5 (212.92) |
| **APOLLO** | Patients with FAP Stage 1 disease | Patisiran-LNP | 67 | 23.04 [13.531] | 45.5 [26.97] | 1021.4 [179.83] |
| | | Placebo | 37 | 20.88 [11.748] | 43.7 [21.17] | 1027.4 [218.96] |
| | mITT | Patisiran-LNP | 148 | 36.79 [18.201] | 59.6 [28.18] | 969.7 [210.45] |
| | | Placebo | 77* | 34.79 [17.831] | 55.5 [24.34] | 989.9 [214.19] |
| | Patients with FAP Stage 1 disease & Val30Met | Patisiran-LNP | 24 | 29.03 [13.584] | 51.4 [29.44] | 1066.2 [164.08] |
| | | Placebo | 20 | 23.22 [13.497] | 38.8 [18.71] | 1046.6 [237.34] |
| | Patients with FAP Stage 1 disease & treatment-naïve | Patisiran-LNP | 31 | 23.13 [13.506] | 49.4 [29.42] | 1049.4 [214.29] |
| | | Placebo | 17 | 15.66 [9.021] | 43.4 [21.54] | 1039.0 [249.76] |

### *Resultat från Bucheranalysen*

Resultat grundscenario

Enligt företaget visar resultaten i grundscenariot för patienter med ärftlig transtyretin amyloidos i stadium 1 att patisiran har en statistiskt signifikant fördel avseende medelförändring av effektmåtten NIS-LL och Norfolk QoL-DN vid 18 månader. För övriga effektmått visar patisiran numeriska fördelar jämfört mot tafamidis.

Resultat känslighetsanalyser

För mITT populationen observerades statistiskt signifikanta skillnader till fördel för patisiran för alla effektmåtten förutom mBMI.

För patienter med ärftlig transtyretin amyloidos i stadium 1 och V30M-mutation visades statistiskt signifikanta skillnader för effektmåtten NIS-LL och NIS-LL respons till patisirans fördel. Patisiran hade en numerisk fördel avseende effektmåtten Norfolk QoL-DN och mBMI jämfört mot tafamidis.

Statistiskt signifikanta skillnader observerades för patienter med ärftlig transtyretin amyloidos i stadium 1 som var behandlingsnaiva avseende Norfolk QoL-DN. För övriga effektmått visades numeriska fördelar för patisiran jämfört mot tafamidis.

**Tabell 6 Effektresultat för patisiran jämfört mot tafamidis efter 18 månader**

| APOLLO Population | Patients with FAP Stage 1 disease (base case) | mITT | Patients with FAP Stage 1 disease & Val30Met | Patients with FAP Stage 1 disease & treatment-naïve |
|---|---|---|---|---|
| APOLLO Sample Size* | 104 | 225 | 44 | 48 |
| NIS-LL<br>Difference in Mean Change [95% CI] | -5.49 [-10.01, -0.97] | -8.50 [-12.30, -4.70] | -7.19 [-12.12, -2.26] | -6.73 [-13.57, 0.11] |
| NIS-LL Response<br>Odds Ratio [95% CI] | 3.23 [0.93, 11.29] | 4.29 [1.45, 12.72] | 11.37 [1.16, 111.49] | 2.88 [0.58, 14.23] |
| Norfolk QoL-DN<br>Difference in Mean Change [95% CI] | -13.10 [-23.55, -2.66] | -15.90 [-24.78, -7.02] | -13.70 [-28.24, 0.84] | -19.00 [-32.82, -5.18] |
| mBMI<br>Difference in Mean Change [95% CI] | 47.40 [-7.70, 102.50] | 42.60 [-3.68, 88.88] | 43.90 [-37.32, 125.12] | 69.10 [-20.33, 158.53] |

Enligt företaget finns begränsningar i den indirekta jämförelsen. Företaget konstaterar bland annat att det finns faktorer som skiljer sig åt i de två studierna, APOLLO och Fx-005 som exempelvis ålder, kön, förekomst av V30M-mutation och FAP-stadium. Ålder och kön påverkar dock inte behandlingseffekten. Analyserna visar på liknande resultat för alla patientpopulationer och effektmått. Behandlingseffekterna för patisiran i grundscenariot är mindre jämfört med känslighetsanalyserna, vilket indikerar att behandlingseffekten från grundscenariot är ett konservativt antagande. Den andra begränsningen i den indirekta jämförelsen är det låga patientantalet i några av behandlingsarmarna som medför vida konfidensintervall.

Företaget sammanfattar den indirekta jämförelsen med att patisiran har statistiskt signifikant bättre effekt jämfört mot tafamidis för patienter med ärftlig transtyretin amyloidos i stadium 1 avseende effektmåtten NIS-LL och Norfolk QoL-DN under 18 månader. Punktestimaten för patisiran tyder på fördelar avseende NIS-LL respons och mBMI jämfört mot tafamidis. Statistiskt signifikanta skillnader kunde inte påvisas för vissa subgrupper och det beror sannolikt på det låga patientantalet. Känslighetsanalyserna indikerar att resultaten är robusta.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer utifrån resultaten från den indirekta jämförelsen att patisiran har statistiskt signifikant bättre effekt avseende NIS-LL och Norfolk QoL-DN jämfört mot tafamidis för patienter med ärftlig transtyretin amyloidos i stadium 1 under 18 månader. Beträffande NIS-LL respons och mBMI påvisades numeriska fördelar för patisiran. Resultaten från känslighetsanalyserna indikerar också att patisiran har bättre effekt än tafamidis.

TLV bedömer dock att analyserna är behäftade med osäkerheter bland annat beroende på att det finns vissa olikheter i de ingående studierna och matchningarna av patientgrupperna leder till ett lägre patientantal.

### Diflunisal

Diflunisal är ett licensläkemedel som används vid ärftlig transtyretin amyloidos. Det ska därmed endast förskrivas när inga andra godkända läkemedel finns tillgängliga.

Det finns varken någon jämförande studie eller indirekt jämförelse där effekten av patisiran jämförs mot diflunisal. Det finns en publicerad klinisk studie där effekt och säkerhet för diflunisal jämförs mot placebo [11]. I studien, som är randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad, ingår 130 patienter med ärftlig transtyretin amyloidos. Patienterna var i genomsnitt 60 år och 33 procent var kvinnor. Omkring 55 procent hade en Met30-mutation. Fördelningen över PND-stadier skiljde sig åt mellan behandlingsarmarna, och 6,2 procent var i PND-stadie 4. Patienterna behandlades antingen med diflunisal 250 mg eller med placebo två gånger dagligen under två år. Primärt effektmått var Neuropathy Impairment Score plus 7 (NIS+7)[10]. NIS+7 är en skala som varierar mellan 0–270 poäng. Högre poäng anger försämring av nervfunktionen. Sekundära effektmått var NIS (0-244 poäng), NIS-Lower Limb (NIS-LL), livskvalitet mätt med SF-36, modified BMI (mBMI), BMI och Kumamoto skala (0-96 poäng).

[10] NIS+7 = Neuropathy Impairment Score+7 tests

64 patienter randomiserades till diflunisalarmen varav 37 fullföljde behandlingen. 66 patienter randomiserades till placeboarmen varav 26 fullföljde behandlingen. Den största anledningen till studieavbrott var sjukdomsprogression.

### *Resultat*

Patienter som behandlades med diflunisal visade en minskad progression av neurologisk försämring jämfört med placebo under 2 år.

**Tabell 7 Resultat primära och sekundära effektmått diflunisal jämfört mot placebo**

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

**TLV:s bedömning:** TLV anser att det är svårt att bedöma effektskillnader mellan diflunisal och patisiran eftersom diflunisalstudien bland annat inkluderar patienter i svårare PND-stadier jämfört med APOLLO och att utfallsmåtten skiljer sig åt i studierna.

# 2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell som jämför Onpattro mot andra behandlingsstrategier inom hATTR amyloidos i Sverige. Företagets huvudalternativ är en jämförelse av Onpattro utöver bästa möjliga omvårdnad (BSC) med endast BSC. Vad BSC består av baseras på fas 3-studien APOLLO och inkluderar analgetika (paracetamol, acetylsalicylsyra), antiepileptika (pregabalin, gabapentin), diuretika (furosemid) och läkemedel mot gastrointestinala symptom (loperamid, omeprazol). I en scenarioanalys jämför företaget även Onpattro mot Vyndaqel (tafamidis).

I APOLLO-studien användes två klassificeringssystem för olika neuropatistadier, FAP (familjär amyloidos med polyneuropati) och PND (polyneuropathy disability). Följande tabell visar hur de olika FAP-stadierna har matchats mot PND-stadier, enligt publicerade studier [12]. Onpattros indikation för familjär amyloidos med polyneuropati i stadium 1 eller 2 baseras på FAP-skalan.

**Tabell 8 Klassificeringssystem för sjukdomsstadier inom familjär amyloidos med polyneuropati**

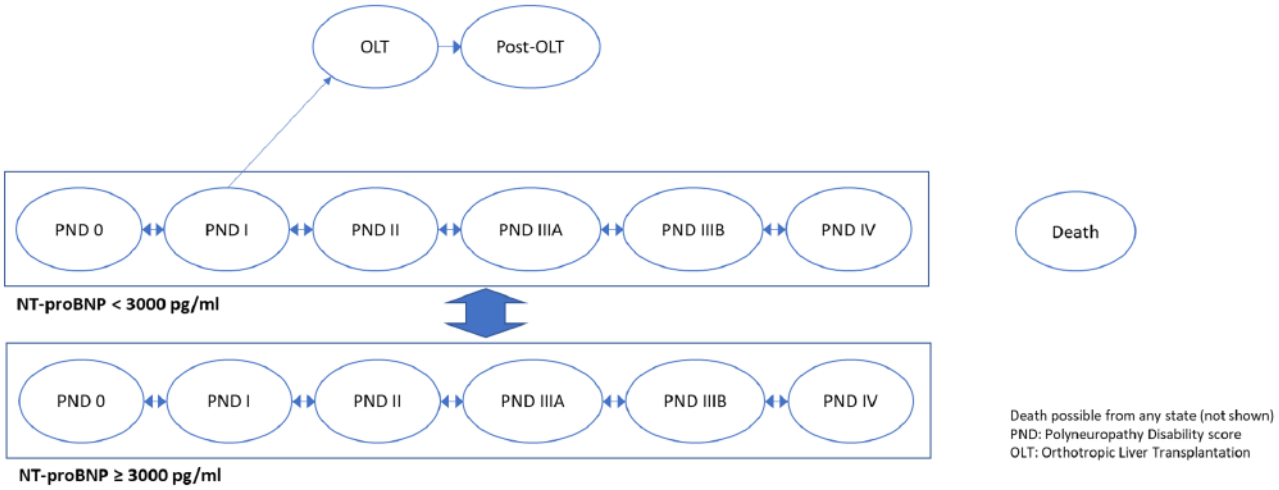
| FAP stadium | PND poäng |
|---|---|
| 0 = inga symptom | 0 = inga symptom |
| 1 = bevarad gångförmåga | 1 = känselstörning i extremiteter, men bevarad gångförmåga |
| 2 = behov av gånghjälpmedel | 2 = svårigheter att promenera, men behöver inte käpp<br>3A = en käpp behövs för promenad<br>3B = två käppar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

PND skalan användes i den hälsoekonomiska modellen för att definiera sjukdomstillstånd baserat på symptom kopplade till det perifera nervsystemet. Eftersom sjukdomen även påverkar hjärtat har företaget använt NT-proBNP för att definiera relevanta hälsotillstånd med hjärtpåverkan i den hälsoekonomiska modellen. I observationsstudier har NT-proBNP visat ett prognostiskt värde för patienter med amyloidos [13-16], med ett etablerat tröskelvärde på 3 000 pg/ml[11] för en ökad mortalitetsrisk.

Företagets hälsoekonomiska modell är en så kallad Markovmodell. Totalt består modellen av 15 hälsotillstånd. Avseende polyneuropatin delas patienter in i sex PND-stadier: 0, 1, 2, 3A, 3B, och 4. Gällande hjärtpåverkan grupperas patienter efter NT-proBNP värden: under 3 000 pg/ml eller minst 3 000 pg/ml. Detta resulterar i 12 sjukdomsstadier. Dessutom kan en liten andel patienter (2,5 % av patienter i PND 1 och med NT-proBNP under 3 000 pg/ml [17]) genomgå en levertransplantation (OLT) och därefter befinna sig i ett separat hälsotillstånd (post-OLT). Följande figur illustrerar strukturen på företagets modell.

[11] 3 000 pg/ml (picogram/ml) motsvarar 3 000 ng/l (nanogram/l)

**Figur 8 Strukturen på företagets hälsoekonomiska modell**




Modellen har en cykellängd på 6 månader. Medelåldern vid behandlingsstart är [------], som motsvarar medelåldern vid början av APOLLO. Patienterna följs under en livstidshorisont. Ytterligare ingångsvärden för patientpopulationen i den hälsoekonomiska modellen motsvarar baslinjevärdena i APOLLO:

- Andel män: 74 %;
- Viktkategorier: [----------];
- PND-stadier: 25 % var i stadium PND 1, 29 % PND 2, 28 % PND 3A, 17 % PND 3B, 0,4 % PND 4;
- Initialt NT-proBNP medelvärde: [----------];
- Andelen patienter med NT-proBNP över 3 000 pg/ml: [----]

**TLV:s bedömning:**
TLV anser att det relativt stora antalet hälsotillstånd i modellen leder till utmaningar i skattningen av övergångssannolikheter, eftersom det rör sig om små patientgrupper. Detta bör vägas mot behovet av att fånga sjukdomens förlopp i tillräckligt stor detalj. TLV anser sammanfattningsvis att företagets modell speglar de viktigaste komponenterna av sjukdomen på ett adekvat sätt.

## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

**PND och NT-proBNP**

Det huvudsakliga effektmåttet i den hälsoekonomiska modellen är PND, en av klassificeringsskalorna för polyneuropati. I den kliniska studien användes mNIS+7 som primärt effektmått eftersom syftet var att mäta behandlingseffekten över ett brett spektrum av olika typer av polyneuropatiska symptom med tillräckligt stor känslighet för att upptäcka förändringar inom tidsramarna för en klinisk studie. Företaget anför att mNIS+7 däremot inte används i klinisk praxis eftersom det är tidskrävande att administrera och komplicerat att analysera. Dessutom är mNIS+7 ett kontinuerligt mått utan definierade kategorier som skulle kunna möjliggöra klassificering av patienter i olika sjukdomsstadier.

I APOLLO var PND starkt associerat med mNIS+7 samt livskvalitetsinstrumenten Norfolk QoL-DN och EQ-5D. Observationsstudier har även visat en ökad mortalitetsrisk vid tilltagande

neuropati mätt med PND skalan [18, 19]. Eftersom PND måttet var tillräckligt känsligt för att påvisa tydliga skillnader i gångförmåga mellan behandlingsarmarna under 18 månader i APOLLO (i motsats till exempelvis FAP skalan), anser företaget PND vara ett lämpligt effektmått i den hälsoekonomiska modellen.

Övergångssannolikheterna under de första 18 månaderna baserades på data från APOLLO för patienter i de sex olika PND-stadierna och de två olika NT-proBNP kategorierna i modellen. Övergångsmatrisen för patienter i Onpattroarmen baserades på data från [----------], varav [----------] hade NT-proBNP värden under 3 000 pg/ml både vid studiens start och efter 18 månader. I placeboarmen fanns data för [----------], varav [---------] hade NT-proBNP värden under 3 000 pg/ml vid båda mättillfällena. Patienter som förbättras på behandling och når PND-stadium 0 antas fortsätta med Onpattro, eftersom ett behandlingsavbrott sannolikt skulle leda till förnyade symptom.

Efter 18 månader antar företaget samma övergångssannolikheter i Onpattroarmen som under de första 18 månaderna. Detta baseras på en jämförelse av resultaten mellan APOLLO och 24-månadersuppföljningen från en enarmad fas 2 studie (003). Resultaten pekar enligt företaget på en bibehållen effekt av Onpattro även efter 18 månader.

**Tabell 9 Förändringar i PND poäng och NT-proBNP nivåer i APOLLO och fas 2 studien för patienter som erhållit Onpattro (resultat omräknade till en 12-månaders period)**

| | APOLLO | | Studie 003 | |
|---|---|---|---|---|
| | Antal (n) | Andel (%) | Antal (n) | Andel (%) |
| ***PND poäng*** | | | | |
| Försämring | [--] | [---]% | [--] | [----]% |
| Ingen förändring | [--] | [---]% | [--] | [----]% |
| Förbättring | [--] | [---]% | [--] | [---]% |
| ***NT-proBNP*** | | | | |
| Förändring (pg/ml) | [---] | [-----] | [--] | [------] |

Antaganden för progression av PND efter 18 månader för patienter som endast erhåller symptomatisk behandling (BSC) bygger på en jämförelse av data från en internationell observationsstudie [20] och förändring av mNIS+7 i placeboarmen för APOLLO. Eftersom PND och NIS är starkt korrelerade, och förändringen av mNIS+7 var jämförbar i observationsstudien av naturalförloppet och placeboarmen för APOLLO, antogs samma övergångssannolikheter mellan PND-stadier i BSC armen efter 18 månader (se följande tabell).

**Tabell 10 Andel patienter med förändring i PND poäng i placeboarmen av APOLLO vid 18 månader**

| PND poäng | Andel patienter (%) |
|---|---|
| Försämring | [----]% |
| Ingen förändring | [----]% |
| Förbättring | [----]% |

Företaget identifierade en studie som beskriver naturalförloppet av NT-proBNP hos patienter med amyloidos [21]. Studien rapporterade en ökning i NT-proBNP på 1 816 pg/ml var sjätte månad. Baserat på detta skattade företaget med hjälp av en Gammafunktion övergångssannolikheter för NT-proBNP hos patienter med symptomatisk behandling efter 18 månader. Detta krävde ett antagande om att alla patienter uppnår samma medelförändring i NT-proBNP, oavsett utgångsvärde.

### TLV:s diskussion

TLV anser att företaget har valt rimliga utfallsmått i den hälsoekonomiska modellen. TLV noterar också att det finns begränsat dataunderlag för de olika parametrarna på grund av sjukdomens sällsynthet men att företaget på ett rimligt sätt använt sig av de kliniska studierna och

annan tillgänglig information i litteraturen för att möjliggöra en modellering av Onpattros påverkan på kostnader och effekter.

I APOLLO förekom obalanser i baslinjekarakteristika mellan Onpattro- och placebogrupperna avseende sjukdomsstadium (FAP), neuropati (PND) och hjärtpåverkan (NT-proBNP, NYHA). Dessa skillnader kan påverka skattningar av relativ effekt mellan grupperna, och begränsar överförbarheten av resultaten till andra patientpopulationer. Genom att stratifiera för olika PND-stadier och NT-proBNP grupper har företaget försökt kontrollera för en del av dessa obalanser.

För modelleringen av Onpattros effekt på hjärtpåverkan har företaget utgått från explorativa effektmått från APOLLO. Resultaten avsåg bland annat kvot i NT-proBNP vid 18 månader mot baslinjen samt väggtjocklek i vänsterkammaren och var statistiskt signifikanta. Utifrån dessa resultat har företaget i post-hoc analyser använt data på absoluta NT-proBNP värden från APOLLO för att skatta förändring i NT-proBNP i de två behandlingsarmarna. Enligt TLV:s expert krävs mer information än bara nivå av NT-proBNP för att bedöma om och i vilken utsträckning hjärtpåverkan föreligger. Vidare kan NT-proBNP påverkas av flera tillstånd och därför förändras över tid utan att det nödvändigtvis betyder en förändring i kardiomyopatin som är associerad till familjär amyloidos. TLV anser att den statistiskt signifikanta skillnaden i förändring av väggtjocklek i vänsterkammaren styrker den statistiskt signifikanta förändringen av NT-proBNP. I sin sammanfattning av den kliniska effekten bedömer EMA att Onpattro kan ha en påverkan på hjärtat, även om betydelsen av denna effekt inte är helt klarlagd än.

**TLV:s bedömning:**
TLV anser att det föreligger flera osäkerheter i analyserna. Eftersom NT-proBNP ingick som del av de explorativa effektmåtten i studien, innebär detta en osäkerhet i resultaten. Vidare bedömer TLV att antagandet om att alla patienter uppnår samma medelförändring i NT-proBNP, oavsett utgångsvärde, är svårt att validera. Sammantaget anser TLV dock att de statistiskt signifikanta positiva effekterna av Onpattro på alla explorativa effektmått i subpopulationen med hjärtpåverkan tyder på en sannolikt positiv effekt av Onpattro på hjärtat.

TLV bedömer att det föreligger mycket stora osäkerheter kring övergångsmatriserna för patienter i de sex olika PND-stadierna och inom de två olika NT-proBNP kategorierna i modellen, på grund av små patientunderlag i de olika kategorierna, särskilt för patienter med NT-proBNP över 3 000 pg/ml. Osäkerheterna förstärks vid extrapoleringen av Onpattros effekt på PND och NT-proBNP efter 18 månader, då samma effekt antas bestå under hela behandlingen.

### Mortalitet

Företaget har genomfört en litteratursökning för att identifiera studier som analyserat sambandet mellan PND poäng respektive NT-proBNP och överlevnad. Endast en studie identifierades. Studien baserades på 28 patienter med FAP som behandlades vid Umeå universitetssjukhus mellan 1982 och 1993, och vars sjukdom hade brutit ut före 50 års ålder [19]. Med utgångspunkt i måttet tid till död per PND poäng har företaget använt sig av en exponentiell överlevnadsfunktion för att skatta skillnader för mortaliteten i de olika PND-stadierna. Risken att dö för patienter med PND-stadier 0-2 har företaget räknat fram baserat på livslängdstabeller från Statistiska Centralbyrån 2013-2017 och en skattad medelöverlevnad på 9 år för patienter med hATTR som får BSC.

Den ökade risken att dö vid NT-proBNP värden på minst 3 000 pg/ml är baserad på en internationell registerstudie av hATTR amyloidos, där även patienter från Sverige ingår, och som omfattar patienter med och utan hjärtpåverkan [15]. Hasardkvoterna för mortalitet i de olika riskgrupperna sammanfattas i nedanstående tabell.

**Tabell 11 Skattad hasardkvot (HR) för mortalitet per PND-stadium och NT-proBNP värde**

| PND-stadium | NT-proBNP < 3 000 pg/ml | NT-proBNP ≥ 3 000 pg/ml |
|---|---|---|
| PND 0-2 (låg riskgrupp) | HR=1,61 vs. allmänna befolkningen | HR=1,97 vs. motsvarande PND-stadium och NT-proBNP < 3 000 pg/ml |
| PND 3 | HR=1,30 vs. låg riskgrupp | |
| PND 4 | 4,73 vs. låg riskgrupp | |

**TLV:s bedömning:**
På grund av bristen på data bedömer TLV osäkerheten kring mortalitetsvinsterna i den hälsoekonomiska modellen som mycket stor. I synnerhet gäller det de ökade mortalitetsriskerna per PND-stadium, eftersom dessa baserats på ett begränsat patientunderlag och antaganden om statistisk fördelning.

### Levertransplantation

Bland patienter i PND 1 och med NT-proBNP under 3 000 pg/ml (oavsett behandlingsarm) antas 2,5 % genomgå en levertransplantation per 6-månaderscykel [17]. Dessutom antas att transplantationen genomförs efter en väntetid på 1,76 månader, vilket är medelvärdet mellan medianväntetiden på Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset [22].

Överlevnaden efter levertransplantation har baserats på en retrospektiv internationell registerstudie av transplantationspatienter med FAP [23]. Företaget har skattat risken att dö per 6-månadersperiod med hjälp av en Weibullfunktion för patienter med V30M-mutation och tidigt debuterande sjukdom, eftersom dessa patienter enligt företaget har störst sannolikhet att genomgå en transplantation.

Efter levertransplantation antas sjukdomen fortfarande kunna progrediera på grund av fortsatt aggregering av vanligt (wild type), det vill säga icke muterat TTR. Företaget antar att 29,6 % av patienterna progredierar avseende PND poäng efter en mediantid på 34,8 månader efter transplantation [24].

**TLV:s bedömning:**
TLV har inga invändningar mot företagets antaganden kring levertransplantation. Dessa har en begränsad påverkan på resultaten.

### Scenarioanalys jämfört med Vyndaqel

Företaget har kommit in med en scenarioanalys av Onpattro jämfört mot Vyndaqel, där patienter antas få Vyndaqel i FAP stadium 1 (motsvarande PND 1) i enlighet med indikationen. När patienterna progredierar till högre stadier övergår de till behandling enligt bästa möjliga omvårdnad (BSC) i modellen.

Företaget har genomfört en indirekt jämförelse med data från en publicerad studie för Vyndaqel [9]. Ett av de primära effektmåtten var Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NIS-LL), där Vyndaqel ledde till en icke statistiskt signifikant skillnad på 2,81 poäng vid 18 månader. Detta användes tillsammans med den relativa effekten på NIS-LL som tagits fram genom den indirekta jämförelsen. För extrapoleringen efter 18 månader antog företaget en försämring med 0,11 poäng per månad för Vyndaqel, baserat på den öppna förlängningsstudien [25]. För att översätta utfallet på NIS-LL till PND poäng i den hälsoekonomiska modellen använde företaget en skattning av sambandet mellan förändring i NIS-LL och PND baserat på data från APOLLO.

Eftersom det inte fanns publicerade data kring Vyndaqels påverkan på NT-proBNP eller andra mått för hjärtpåverkan vid tiden för ansökan antog företaget att förändringen i NT-proBNP med Vyndaqel var densamma som för placebogruppen i APOLLO.

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

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

#### Nyttovikter beroende på hälsotillstånd

I APOLLO rapporterade patienterna livskvalitet med hjälp av bland annat EQ-5D-5L vid inklusion, 9 månader och 18 månader. Dessa värden konverterades till nyttovikter via en mappningsfunktion som använder sig av den brittiska tariffen för EQ-5D-3L [26]. Företaget genomförde en regressionsanalys för att skatta påverkan av olika kovariater på nyttovikterna. Följande variabler testades för statistisk signifikans:

- Behandlingsarm
- PND-stadium
- Tid från inklusion
- Interaktion mellan tid och behandlingsarm
- NT-proBNP nivå (< 3 000 pg/ml, ≥ 3 000 pg/ml)

I den slutgiltiga modellen ingick PND-stadium och interaktion mellan tid och behandlingsarm. Alla koefficienter (förutom PND-stadium 4) var signifikanta vid ett p-värde på 0,05. För att de skattade nyttovikterna över tid inte skulle ge orimliga resultat, [----------]. I modellen resulterar detta i nedre och övre gränsvärden för placebo respektive Onpattro efter skattningar från regressionsanalysen. Dessutom visade studiedata en påverkan av behandling på nyttovikterna oavsett PND-stadie. Resultaten visas i följande tabell och diskuteras vidare i TLV:s diskussion.

**Tabell 12 Nyttovikter för olika hälsotillstånd baserade på APOLLO, samt gränser för minimala (placebo) och maximala (Onpattro) möjliga värden i modellen**

| Parameter | Nyttovikt | p-värde | Nedre gräns (placebo) | Övre gräns (Onpattro) |
|---|---|---|---|---|
| PND 0 | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |
| PND 1 | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |
| PND 2 | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |
| PND 3A | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |
| PND 3B | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |
| PND 4 | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |
| Förändring med Onpattro per månad | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |
| Förändring med placebo per månad | [-----] | [------] | [-----] | [-----] |

För jämförelsen mot Vyndaqel antog företaget samma nyttovikter för Vyndaqel som för placeboarmen i APOLLO. Detta grundar företaget på avsaknad av specifik information för Vyndaqel kring nyttovikter och bristande statistisk signifikans på det primära livskvalitetmåttet (Norfolk QoL-DN) vid 18 månader i den pivotala studien för Vyndaqel.

#### Nyttoförlust vårdgivare

Företaget har antagit en kontinuerlig nyttoförlust för anhöriga vårdgivare på 0,01 per patient som är i PND-stadium 4. Liknande antaganden har gjorts i NICE-utvärderingar av behandling för patienter med Alzheimer, samt för NICE:s utvärdering av Vyndaqel. I APOLLO rapporte-

rade 16 procent av patienter vid studiens början att deras symptom innebar att deras vårdgivare inte kunde ha ett betalt arbete, och ytterligare 12 procent angav att deras vårdgivare hade fått reducera sin arbetstid, vilket enligt företaget styrker antagandet om att anhörigas livskvalitet också påverkas (data har rapporterats i posterformat [27]).

### Nyttovikter efter levertransplantation

Nyttovikter efter en levertransplantation har baserats på en brittisk prospektiv studie där även EQ-5D användes som livskvalitetsinstrument [28]. Tre månader efter transplantationen rapporterade patienterna en nyttovikt på 0,67, efter 6 månader 0,71 och efter 12 månader 0,77. I den hälsoekonomiska modellen antogs patienter två år efter levertransplantation ha samma nyttovikt som den maximalt uppmätta livskvalitetsvikten i APOLLO [-------]. Patienter som progredierar efter en levertransplantation antogs ha en nyttovikt på [-----], vilket motsvarar det uppmätta medelvärdet i APOLLO.

### TLV:s diskussion

Nyttovikterna per PND-stadium kan jämföras med nyttovikter för andra allvarliga progredierande neurologiska sjukdomar, exempelvis multipel skleros. I klinikläkemedelsunderlaget för Ocrevus (ocrelizumab) hänvisas till en kohortstudie från Sverige [29], där bland annat följande nyttovikter med den brittiska tariffen för EQ-5D-3L hade tagits fram för olika sjukdomsstadier:

- Expanded Disability Status Scale (EDSS) 4 – 5, då patienter behöver hjälpmedel för att gå längre sträckor: nyttovikt 0,575 – 0,600;
- EDSS 6, då patienter alltid har behov av hjälpmedel för att gå: nyttovikt 0,542;
- EDSS 7, då patienter är rullstolsbundna: nyttovikt 0,436;
- EDSS 9, då patienter är sängliggande och har ett totalt hjälpbehov: nyttovikt -0,261[12].

Även om sjukdomarna skiljer sig åt, tyder jämförelsen på att nyttovikterna per PND-stadium kan ses som rimliga. Möjligtvis har nyttovikten för patienter i PND-stadium 0 underskattats, eftersom värdet är lågt jämfört med normalpopulationen i motsvarande ålderskategori. Det är dock bara en liten andel patienter som tillbringar tid i detta stadium i modellen.

Modelleringen av livskvalitetsdata från APOLLO tyder på att patienter utan behandling upplever en försämring i sin livskvalitet med [------] varje månad (motsvarande [-----] per år), även om de inte progredierar gällande PND-stadium. Eftersom PND-skalan endast innehåller fem kategorier ser TLV detta som rimligt utifrån sjukdomens påverkan på olika kroppsfunktioner, där gradvisa försämringar inte nödvändigtvis speglas direkt i en förändring av PND-stadium, utan kan påverka andra dimensioner av hälsa. Omvänt upplever patienter som behandlas med Onpattro en förbättring i sin livskvalitet med [-----] varje månad (motsvarande [-----] per år), oavsett vilket PND-stadium de befinner sig i. Detta kan i motsvarighet med försämringen i placeboarmen tolkas som att det med behandling kan förekomma små förbättringar i andra dimensioner av hälsorelaterad livskvalitet än de som speglas i PND-skalan. Båda förändringarna under studieperioden var statistiskt signifikanta. De nedre och övre gränsvärdena för placebo respektive Onpattro som appliceras efter regressionsanalyserna i modellen säkerställer att nyttovikterna per behandlingsarm inte blir orimligt låga respektive höga över tid. TLV har genomfört en känslighetsanalys där ingen förbättring i nyttovikten oberoende av PND-stadium antas för patienter som får Onpattro.

**TLV:s bedömning:**
TLV bedömer det som en styrka att nyttovikterna för hälsotillstånden kommer från den kliniska fas 3-studien. Baserat på underlaget verkar företaget ha genomfört adekvata statistiska

[12] Negativa nyttovikter kan förekomma bl.a. när den brittiska EQ-5D-3L tariffen används. De betyder att hälsotillståndet skattas som värre än döden, vilket kan uppstå när urval av den allmänna befolkningen skattar hypotetiska hälsotillstånd, dvs. tillstånd de själva inte nödvändigtvis upplevt.

analyser, och resultaten visar ett tydligt samband mellan progredierande neuropati och sjunkande nyttovikter. TLV anser att modelleringen av nyttovikterna över tid är rimlig.

TLV noterar att det föreligger en stor osäkerhet kring nyttovikterna för PND-stadium 0, eftersom dessa patienter inte ingick i studien från början. Det finns även en relativt stor spridning av nyttovikterna för PND-stadium 4, eftersom relativt få patienter progredierade under studiens gång.

TLV inkluderar nyttoförluster av vårdgivare i en känslighetsanalys.

Sammantaget bedömer TLV de använda nyttovikterna som adekvata.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Då Onpattro inte blivit upphandlat av landstingen än, har företaget angett ett pris för Onpattro på [------] kr per injektionsflaska à 10 mg. Antalet injektionsflaskor per administreringstillfälle har beräknats baserat på viktfördelningen i APOLLO. Enligt produktresumén får maximalt tre injektionsflaskor användas per administrering. Företaget har inkluderat kassation av läkemedlet, där resterande delar av injektionen slängs efter att en patient behandlats. Medelvärdet för antalet injektionsflaskor per patient givet viktfördelningen i APOLLO var [---], med kassation inräknat. Detta ger en genomsnittlig läkemedelskostnad för Onpattro på 219 352 kronor per administreringstillfälle, vilket motsvarar 3 695 392 kronor per år.

Företaget har baserat på kvoten mellan det uppmätta totala antalet doser i APOLLO och det teoretiskt möjliga maximala antalet doser för Onpattro under studieperioden antagit en relativ dosintensitet på [---]. Andelen patienter som avbryter behandling över tid extrapolerades utifrån data i APOLLO med hjälp av en log-normal överlevnadsfunktion. Efter 10 år antas därmed fortfarande [--] % av patienterna stå på behandling med Onpattro.

Före administrering av Onpattro krävs att patienter förmedicineras med intravenöst dexametason (10 mg), peroralt paracetamol (500 mg), samt H1/H2 blockerare. För de senare använde företaget ranitidin (50 mg) och peroralt hydroxizin (25 mg). Totalt skattades kostnaden för premedicineringen till 46,22 kronor per administreringstillfälle.

För scenarioanalysen mot Vyndaqel har företaget använt ett pris på 102 200,50 kronor per 30 tabletter à 20 mg från www.apoteket.se. Den dagliga dosen antas vara 20 mg.

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

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

#### Läkemedelsadministrering

Företaget har skattat kostnaden för administrering av Onpattro till 1 495 kronor, baserat på en norsk källa från 2013 [30]. Den norska källan hänvisar till en hälsoekonomisk rapport för onkologiläkemedlet Jevtana samt en anbudsprocess för TNF hämmare och läkemedel inom multipel skleros. Företaget anför att svenska prislistor för sjukvårdsersättning inkluderar en genomsnittlig läkemedelskostnad i kostnaden för intravenös läkemedelstillförsel, och därmed

skulle leda till en överskattning av administreringskostnaden. Däremot inkluderar den norska källan inte kostnader för själva läkemedlen.

TLV noterar att infusionen med Onpattro tar omkring 80 minuter, vilket är relativt långt jämfört med infusioner i allmänhet. TLV har i sin kommunikation med företaget hänvisat till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2018 [31], där kostnaden för intravenös läkemedelstillförsel på neurologikliniken anges till 3 981 kronor. Företaget anser att detta är en mycket hög kostnad, men har genomfört känslighetsanalyser som visar en ökning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår på endast 1,3 procent jämfört med företagets grundscenario.

### Andra direkta kostnader

Resursförbrukning för monitorering, uppföljning, sjukvård och hjälpmedel har företaget låtit skattas av en svensk klinisk expert. Resursförbrukningen och kostnaderna har delats upp per PND-stadium, se följande tabell. Enhetskostnader har tagits från regionala prislistor för sjukvård, kostnader per brukare av tjänster (Skåne) och Försäkringskassan för personlig assistansersättning. För utrustning och hjälpmedel har kostnader från Storbritannien omvandlats till svenska kronor.

**Tabell 13 Direkta medicinska och icke-medicinska kostnader per PND-stadium (kronor), löpande kostnader samt engångskostnader vid uppnått PND-stadium**

| Typ av resurs | PND 1 | PND 2 | PND 3A | PND 3B | PND 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Medicinska och icke-medicinska direkta kostnader** (**per 6 månader**), inklusive:<br>• [----------]<br>• [----------]<br>• [----------]<br>• [----------]<br>• [----------]<br>• [----------]<br>• [----------]<br>• [----------]<br>• [----------] | **[------]**<br>*[-----]*<br>*[-----]*<br>*[---]*<br>*[-----]*<br>*[-----]*<br>*[---]*<br>*[--]*<br>*[--]* | **[-----]**<br>*[-----]*<br>*[---]*<br>*[---]*<br>*[-----]*<br>*[-----]*<br>*[---]*<br>*[---]*<br>*[---]* | **[------]**<br>*[-----]*<br>*[---]*<br>*[---]*<br>*[----]*<br>*[----]*<br>*[------]*<br>*[--]*<br>*[-----]* | **[------]**<br>*[----]*<br>*[-----]*<br>*[---]*<br>*[-----]*<br>*[-----]*<br>*[-----]*<br>*[----]*<br>*[------]* | **[-------]**<br>*[-----]*<br>*[------]*<br>*[---]*<br>*[---]*<br>*[------]*<br>*[------]*<br>*[--]*<br>*[-------]* |
| **Icke-medicinska direkta engångskostnader**, inklusive:<br>[----------] | **[----]** | **[----]** | **[----]** | **[----]** | **[------]** |

Under utredningen har TLV bett företaget om information huruvida data från APOLLO skulle ha kunnat användas för att skatta medicinska och icke-medicinska direkta kostnader för patienter per PND-stadium. Företaget har anfört att data från APOLLO inte var kompletta, dels för att det är svårt för patienter att erinra sig om all sin resursförbrukning under de senaste 12 månaderna, dels för att studien inte omfattade patienter i PND-stadium 4. Företaget skickade även in en känslighetsanalys där de direkta kostnaderna varierades med 50 procent, vilket visade att påverkan på kostnadseffektiviteten då är mindre än 1 procent.

### Biverkningar

Företaget har inkluderat kostnader för behandling av allvarliga biverkningar (serious adverse events) som rapporterades hos fler än 2 % av patienter i respektive behandlingsarm i APOLLO. I Onpattroarmen var diarré den mest frekventa biverkan (5,4 %), medan akut njurskada och

urinvägsinfektion var mest frekventa i placeboarmen (båda 5,2 %). En allvarlig biverkan definierades som behov av sjukhusinläggning. Kostnaden för biverkningarna baserades främst på motsvarande DRG-koder. Företaget har efter TLV:s fråga kring inklusion av biverkningar i placeboarmen genomfört en känslighetsanalys där dessa exkluderas. Detta har en mycket liten påverkan på resultaten.

I scenarioanalysen mot Vyndaqel inkluderade företaget endast svåra biverkningar (severe adverse events) som även rapporterats i APOLLO.

**Levertransplantation**
Kostnaden för patienter som genomgår en levertransplantation har företaget baserat på motsvarande DRG kostnad på 986 114 kronor. Kostnader för uppföljning under året efter transplantationen har skattats till 71 260 kronor, baserat på en rapport av Folkhälsomyndigheten om hepatit B från 2016 [32] (kostnaden räknades upp till 2017 års prisnivåer). Under resten av simuleringen antas en halvårskostnad på 72 095 kronor för PND progression hos transplanterade patienter. Denna siffra har företaget räknat fram som skillnaden mellan kostnaden i PND-stadium 1 och medelkostnaden i PND-stadier 2 till 4.

**TLV:s bedömning:**
TLV anser att administreringskostnaden som företaget valt utifrån norska data inte speglar administreringen av Onpattro i svensk klinisk praxis. Därför väljer TLV administreringskostnaden från en svensk prislista i sitt grundscenario.

TLV bedömer att det finns osäkerhet i skattningarna av resursförbrukningen, eftersom dessa baseras på ett expertutlåtande. Däremot anser TLV att företaget har anfört goda anledningar till valet av källa, samt att företaget har visat att även en stor variation i dessa kostnader endast har en marginell påverkan på resultaten.

TLV anser vidare att kostnader för biverkningar i placeboarmen inte bör vara med, eftersom det leder till en dubbelräkning av kostnader för den underliggande sjukdomen, då det rör sig om ingen ytterligare behandling i klinisk praxis. Däremot visar företagets känslighetsanalys att detta antagande inte har någon nämnvärd påverkan på resultaten.

### 2.2.3 Övriga direkta kostnader

För patienter som avlider räknas det in en kostnad för vård i livets slutskede. Kostnaden är 72 951 kr och har baserats på TLV:s hälsoekonomiska kunskapsunderlag för melanomläkemedlet Yervoy (ipilimumab) från 2014, med prisnivåer uppdaterade till 2017.

**TLV:s bedömning:**
TLV har inga invändningar mot de övriga direkta kostnaderna.

### 2.2.4 Indirekta kostnader

Företagets grundscenario omfattar kostnader på grund av produktionsbortfall. Baserat på klinisk expertis har företaget antagit att sjukfrånvaron är [-----] för patienter i PND-stadium 4 och [------] för deras vårdgivare. För patienter som genomgått en levertransplantation och progredierar på PND antas en frånvaro på [----------] för patienter och vårdgivare. I alla övriga sjukdomsstadier antas ingen sjukfrånvaro.

För kostnadssättningen har företaget antagit en genomsnittlig månadslön på 46 744 kronor, baserat på data från Statistiska Centralbyrån.

**TLV:s bedömning:**
TLV noterar att data kring sjukfrånvaro är helt baserade på antaganden och därmed får anses som osäkra. Givet att sjukdomsbördan ökar från diagnos till progression till PND-stadium 4 ser TLV det som sannolikt att det förekommer sjukfrånvaro hos patienter redan i tidigare sjukdomsstadier, vilket skulle tala för ett konservativt antagande för PND-stadier 0 till 3.

TLV inkluderar de indirekta kostnaderna i en känslighetsanalys.

# 3 Resultat

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir omkring 5,7 miljoner kronor med direkta kostnader och ungefär 5,5 miljoner kronor med indirekta kostnader enligt TLV:s bedömning.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1.23.1.1 och känslighetsanalyser i stycke 3.1.4. TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2.2 och känslighetsanalyserna i stycke 3.2.3.

## 3.1 Företagets grundscenario

### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har gjort följande antaganden i sitt grundscenario:

- Tidshorisonten på modellen följer patienter under deras resterande livstid (medelålder vid behandlingsstart är [-------];
- Behandling med Onpattro antas vara livet ut, med bibehållen effekt efter de första 18 månaderna. Detta gäller även patienter i PND-stadier 0 och 4;
- Företaget antar att Onpattro utöver sin effekt på PND progression reducerar ökningen av NT-proBNP och därmed leder till en reducerad risk att dö på grund av hjärtpåverkan;
- Läkemedelskostnaden för Onpattro är [------] kronor för en injektionsflaska, vilket ger en genomsnittlig läkemedelskostnad på 219 352 kronor per behandlingstillfälle. Det tillkommer en infusionskostnad på 1 495 kronor per besök;
- Företaget antar biverkningar för ingen behandling utöver BSC baserat på placeboarmen i APOLLO;
- Företagets grundscenario omfattar kostnader på grund av produktionsbortfall för patienter i PND-stadium 4;
- Företaget har inkluderat en nyttoförlust på 0,01 för vårdgivare av patienter i PND-stadium 4.

### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar i sitt grundscenario en kostnad på [----------] kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår när kostnader för produktionsbortfall tas med i beräkningen. Med endast direkta kostnader är resultatet [----------] kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Resultaten redovisas i nedanstående tabell.

Patienter som behandlas med Onpattro kan förväntas leva i snitt omkring [-----] från behandlingens början, jämfört med omkring [----] för patienter som endast får bästa möjliga omvårdnad. När livskvaliteten tas i beaktande, reduceras dessa siffror avsevärt på grund av de låga nyttovikterna som rapporterades för patienter i de mer avancerade PND-stadierna. I PND-stadium 4 är nyttovikten [----], och för patienter som får BSC sjunker livskvaliteten med [----] per år. Det mycket låga antalet kvalitetsjusterade levnadsåren för patienter i BSC-armen kan förklaras med att dessa patienter i snitt tillbringar [--] procent av sin återstående livstid i detta stadium, jämfört med [--] procent för patienter som får Onpattro.

**Tabell 9 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat med 3 % per år där inte annat anges**

| | Onpattro | Endast standardbe-handling | Ökning/ minskning |
|---|---|---|---|
| *Läkemedelskostnad* | *[---------] kr* | *[---------] kr* | *[---------] kr* |
| *Administreringskostnad* | *[--------] kr* | *[--------- kr* | *[--------] kr* |
| *Övriga sjukvårdskostnader** | *[---------] kr* | *[---------] kr* | *[------] kr* |
| *Indirekta kostnader* | *[-------] kr* | *[--------] kr* | *[--------] kr* |
| | | | |
| Kostnader, direkta | [----------] kr | [-------] kr | [---------] kr |
| Kostnader, totalt | [----------] kr | [---------] kr | [---------] kr |
| | | | |
| Levnadsår (odiskonterat) | [-----] | [----] | [----] |
| QALYs | [----] | [----] | [----] |
| | | | |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Onpattro | | | [----------] kr |
| **Kostnad per vunnet QALY för Onpattro (med indirekta kostnader)** | | | **[---------] kr** |
| **Kostnad per vunnet QALY för Onpattro (utan indirekta kostnader)** | | | **[----------] kr** |

**inkluderar kostnader för premedicinering för Onpattro*

### 3.1.3 Illustration av tid i olika hälsotillstånd

Följande figurer visar antalet år som patienter tillbringar i de olika hälsotillstånden i den hälsoekonomiska modellen, beroende på om de får Onpattro eller BSC. Resultaten visar att patienter som behandlas med Onpattro i genomsnitt tillbringar fler år [--------] i mindre avancerade PND-stadier (0, 1 och 2) jämfört med patienter som får BSC [--------]. Likaså tillbringar patienter som får Onpattro färre år med den högre NT-proBNP nivån [--------] gentemot [-------] för BSC).

**Figur 10 Antal år i olika PND-stadier vid behandling med Onpattro (övre delen) och BSC (nedre delen)**

Sekretess för figur med stöd av 30 kap 23 § offentlighet- och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 11 Antal år med olika NT-proBNP nivåer vid behandling med Onpattro (övre delen) och BSC (nedre delen)**

Sekretess för figur med stöd av 30 kap 23 § offentlighet- och sekretesslagen (2009:400)

### 3.1.4 Företagets känslighetsanalyser

Följande tabell visar resultaten av företagets känslighetsanalyser för ett urval parametrar som har störst påverkan på resultatet (som visas inklusive indirekta kostnader). Ingångsvärdena i modellen varierades inom ett 95 % konfidensintervall baserade på rapporterade standardfel. När denna information inte fanns tillgänglig, antog företaget att standardfelet var 10 % av medelvärdet. Värdena för de 15 parametrar med störst påverkan på resultaten presenteras i följande tabell.

**Tabell 12 Ingångsvärden i företagets känslighetsanalyser för de parametrar med störst påverkan på resultaten**

| Känslighetsanalyser | Grundscenario | Nedre värde | Övre värde |
|---|---|---|---|
| **Nyttovikter** | | | |
| Förändring med Onpattro per månad | [-----] | [-----] | [-----] |
| Förändring med placebo per månad | [------] | [------] | [------] |
| Nyttovikt PND 1 | [-----] | [-----] | [-----] |
| *Onpattro: maximum nyttovikter* | | | |
| PND 1 | [-----] | [-----] | [----] |
| PND 2 | [-----] | [-----] | [-----] |
| PND 3A | [-----] | [-----] | [------] |
| PND 3B | [-----] | [-----] | [-----] |
| Placebo: minimum nyttovikter, PND 4 | [------] | [------] | [------] |
| **Mortalitet** | | | |
| Mortalitetsrisk NT-proBNP <3000pg/ml vs. NT-proBNP ≥ 3000pg/ml | [----] | [----] | [----] |
| Mortalitetsrisk PND 4 vs. PND 0-2 | [----] | [----] | [----] |
| Mortalitetsrisk PND 0-2 vs. normalbefolkningen | [----] | [----] | [----] |
| **Andra parametrar** | | | |
| Diskonteringsränta nyttovikter | [--] | [--] | [--] |
| Diskonteringsränta kostnader | [--] | [--] | [--] |
| Startålder (år) | [----] | [----] | [-----] |
| Andel män | [-----] | [-----] | [-----] |

Störst påverkan på resultaten har variation i diskonteringsräntan för effekter och kostnader, följt av effekten av Onpattro på nyttovikterna. Mortalitetsrisken vid förhöjda NT-proBNP värden har också en stor påverkan på resultaten. Resultaten för känslighetsanalyserna med störst påverkan på resultaten sammanfattas i följande figur.

**Figur 13 Tornado-diagram med kostnaden (kronor) per kvalitetsjusterat levnadsår i 15 känslighetsanalyser med störst påverkan på resultaten (inklusive indirekta kostnader)**

Sekretess för figur med stöd av 30 kap 23 § offentlighet- och sekretesslagen (2009:400)

Förutom känslighetsanalyserna kring olika parametrar har företaget även genomfört scenarioanalyser kring jämförelsealternativ, fördelning av patienter över PND-stadier vid behandlingsstart och ett förslag på avtalat pris (se följande tabell). Om Onpattro jämförs med Vyndaqel blir de inkrementella kostnaderna och effekterna lägre än i grundscenariot, medan kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir [----------] kronor. Olika antaganden om att enbart patienter i ett visst PND-stadium påbörjar behandling med Onpattro har ingen större påverkan på resultaten.

Slutligen har företaget föreslagit ett scenario där kostnaden för Onpattro [----------].

**Tabell 14 Resultat i företagets scenarioanalyser, med indirekta kostnader**

| Scenarioanalyser | Inkrementella kostnader | Inkrementella QALYs | Kostnad/ QALY |
|---|---|---|---|
| *Företagets grundscenario* | *[-------] kr* | *[---]* | *[--------] kr* |
| | | | |
| Jämförelse mot Vyndaqel | [---------] kr | [---] | [--------] kr |
| | | | |
| Alla patienter startar i PND-stadium 1 | [---------] kr | [---] | [--------] kr |
| Alla patienter startar i PND-stadium 2 | [---------] kr | [---] | [--------] kr |
| Alla patienter startar i PND-stadium 3a | [---------] kr | [---] | [---------] kr |
| Alla patienter startar i PND-stadium 3b | [----------] kr | [---] | [---------] kr |
| | | | |
| [----------] | [----------] kr | [----] | [--------] kr |

## 3.2 TLV:s grundscenario

### 3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

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

- Infusionskostnaden antas vara 3 981 kronor per besök;
- Inga biverkningar för BSC antas;
- Inga kostnader på grund av produktionsbortfall inkluderas för patienter i PND-stadium 4;
- Ingen nyttoförlust antas för vårdgivare av patienter i PND-stadium 4.

Dessa justeringar har gjorts baserande på utredningen i föregående kapitel.

### 3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Nedanstående tabell visar resultaten i TLV:s grundscenario. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med TLV:s antaganden skattas till omkring 5,7 miljoner kronor.

**Tabell 15 Resultat i TLV:s grundscenario**

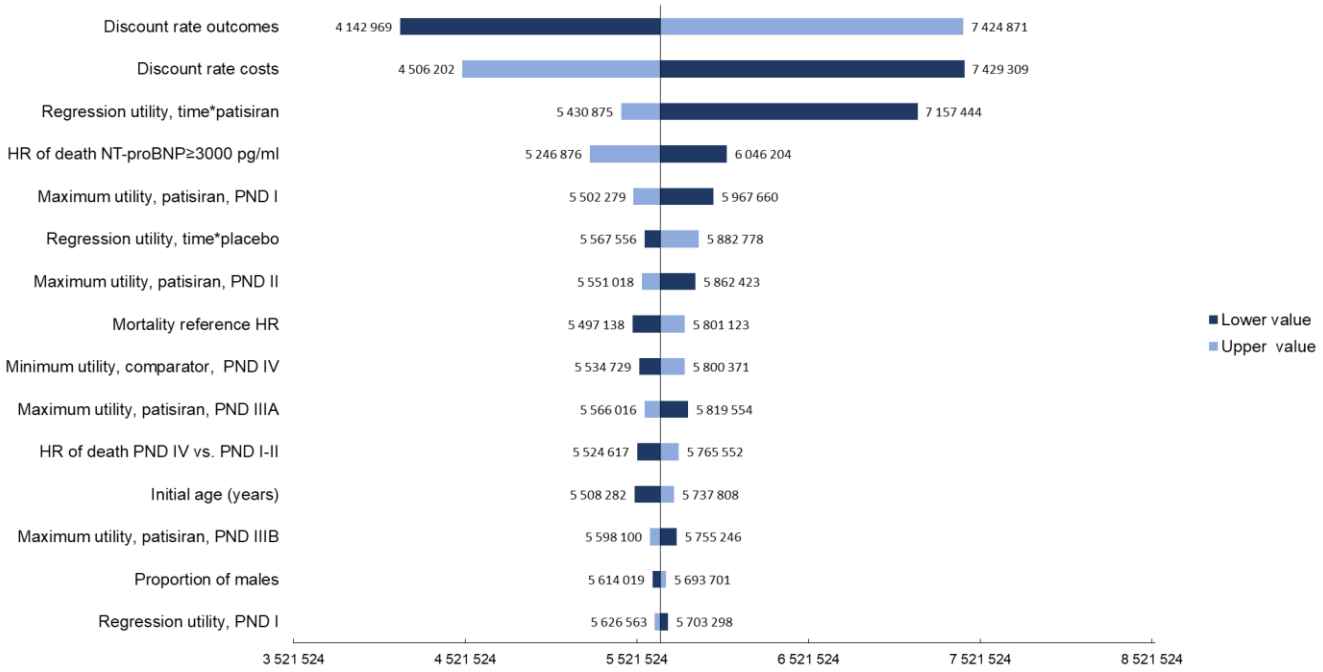
| | Onpattro | Endast standardbehandling | Ökning/ minskning |
|---|---|---|---|
| *Läkemedelskostnad* | *43 731 461 kr* | *0 kr* | *43 731 461 kr* |
| *Administreringskostnad* | *863 390 kr* | *0 kr* | *863 390 kr* |
| *Övriga sjukvårdskostnader** | *1 122 188 kr* | *1 672 271 kr* | *-550 083 kr* |
| *Indirekta kostnader* | *0 kr* | *0 kr* | *0 kr* |
| | | | |
| Kostnader, totalt | 45 717 039 kr | 1 672 271 kr | 44 044 768 kr |
| | | | |
| Levnadsår (odiskonterat) | 16,47 | 9,04 | 7,43 |
| QALYs | 7,86 | 0,08 | 7,78 |
| | | | |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Onpattro | | | 9 211 363 kr |
| **Kostnad per vunnet QALY för Onpattro (utan indirekta kostnader)** | | | **5 658 150 kr** |

**inkluderar kostnader för premedicinering för Onpattro*

### 3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyserna givet TLV:s antaganden har genomförts med samma ingångsvärden som i företagets känslighetsanalyser. Resultaten för känslighetsanalyserna med störst påverkan på resultaten sammanfattas i följande figur; [----------].

**Figur 16 Tornado-diagram med kostnaden (kronor) per kvalitetsjusterat levnadsår i 15 känslighetsanalyser med störst påverkan på resultaten (exklusive indirekta kostnader)**




*Grundscenario: 5 658 150 kronor/QALY*

TLV har även genomfört scenarioanalyser kring jämförelsealternativ, fördelning av patienter över PND-stadier vid behandlingsstart och ett möjligt avtal kring priset (se följande tabell). Om Onpattro jämförs med Vyndaqel blir de inkrementella kostnaderna och effekterna lägre än i grundscenariot, medan kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir 6,140 miljoner kronor.

Som ytterligare scenarioanalyser har TLV varierat tidshorisonten samt antaganden kring Onpattros effekt på NT-proBNP och livskvalitet. Om förändringen i NT-proBNP antas vara densamma för Onpattro som för BSC efter studiens slut, ökar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 6,070 miljoner kronor. När detta antagande kombineras med en tidshorisont på 10 år är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 6,630 miljoner kronor. Om ingen förbättring i nyttovikten oberoende av PND-stadium antas för patienter som får Onpattro, stiger kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 7,302 miljoner kronor. Det bör beaktas att detta är ett konservativt scenario, eftersom det betyder att den uppmätta positiva effekten av Onpattro på livskvaliteten under APOLLO inte tas i beaktande ens under de första 18 månaderna i modellen.

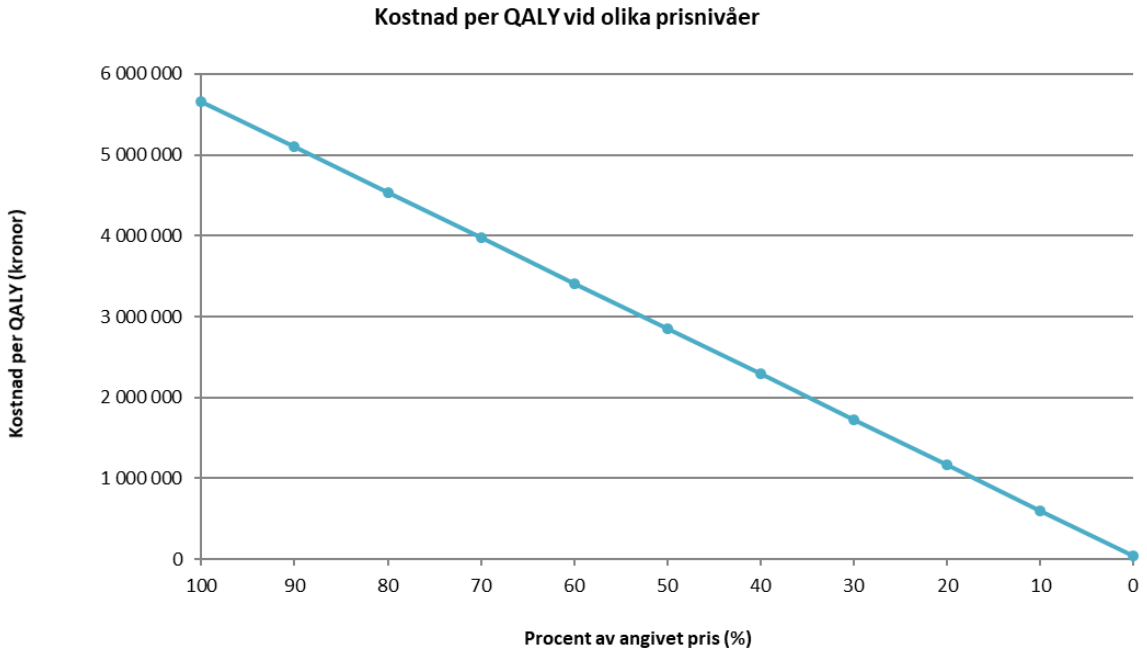
**Tabell 17 Resultat i TLV:s scenarioanalyser**

| Scenarioanalyser | Inkrementella kostnader | Inkrementella QALYs | Kostnad/ QALY |
|---|---|---|---|
| *TLV:s grundscenario* | *44 044 768 kr* | *7,78* | *5 658 150 kr* |
| | | | |
| Jämförelse mot Vyndaqel | 40 933 631 kr | 6,67 | 6 139 415 kr |
| | | | |
| Inklusive indirekta kostnader | 43 140 612 kr | 7,78 | 5 541 999 kr |
| Inklusive indirekta kostnader och nyttoförlust för vårdgivare | 43 140 612 kr | 7,81 | 5 523 579 kr |
| | | | |
| Ingen positiv förändring i nyttovikten per månad vid behandling med Onpattro | 44 044 768 kr | 6,03 | 7 301 772 kr |
| | | | |
| Alla patienter startar i PND-stadium 1 | 45 167 067 kr | 7,94 | 5 690 695 kr |
| Alla patienter startar i PND-stadium 2 | 44 859 813 kr | 8,19 | 5 475 804 kr |
| Alla patienter startar i PND-stadium 3a | 43 363 218 kr | 7,58 | 5 721 063 kr |
| Alla patienter startar i PND-stadium 3b | 42 248 146 kr | 7,23 | 5 843 882 kr |
| | | | |
| Nyttovikt PND-stadium 4 = 0,2 | 44 044 768 kr | 7,73 | 5 699 172 kr |
| Nyttovikt i PND-stadium 0 = 0,8 | 44 044 768 kr | 7,79 | 5 656 465 kr |
| | | | |
| [----------] | [---------] kr | [----] | [---------] kr |
| | | | |
| Tidshorisont 10 år | 28 583 632 kr | 4,55 | 6 277 878 kr |
| Tidshorisont 20 år | 41 220 781 kr | 7,23 | 5 700 595 kr |
| | | | |
| NT-proBNP förändring för Onpattro efter 18 månader antas vara densamma som för BSC | 35 850 549 kr | 5,91 | 6 068 244 kr |
| | | | |
| Tidshorisont 10 år + NT-proBNP förändring som för BSC efter 18 månader | 27 073 188 kr | 4,09 | 6 626 753 kr |

### 3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Följande figur visar förändringen i kostnadseffektiviteten vid olika prisnivåer för Onpattro i jämförelsen mot bästa möjliga omvårdnad. Med varje ändring av företagets angivna pris neråt med 10 procent skulle kostnaden per QALY minska med 561 790 kronor.

**Figur 18 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer**




### 3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV har identifierat osäkerheter kring framför allt de kliniska parametrarna som används i modellen. TLV anser att det föreligger mycket stora osäkerheter kring övergångsmatriserna för patienter i den hälsoekonomiska modellen, särskilt för patienter med NT-proBNP över 3 000 pg/ml. Detta speglas även av en hög osäkerhet kring storleken av Onpattros effekt på hjärtat. Vid extrapolering av effekterna efter studiens slut ökar dessa osäkerheter. Det föreligger även stora osäkerheter kring den underliggande mortaliteten i de olika hälsotillstånden. Det föreligger en högre osäkerhet i jämförelsen mot Vyndaqel än mot BSC, eftersom data baseras på en indirekt jämförelse av endast polyneuropatimåtten, vilket förstärker de osäkerheter som redan föreligger i modellen.

Generellt finns det mycket begränsade möjligheter till stora dataunderlag och påvisande av statistiskt signifikanta skillnader av flera effektmått för behandlingar mot sällsynta sjukdomar. Mot bakgrund av detta anser TLV att kvaliteten på underlaget för Onpattro är god.

Sammantaget bedömer TLV osäkerheterna i de hälsoekonomiska analyserna som höga för jämförelsen mot BSC och mycket höga för jämförelsen mot Vyndaqel.

## 3.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat antalet patienter med familjär amyloidos till [----------]. Företaget har vidare uppskattat att Onpattro kommer att sättas in hos [----------]. Tre år efter lansering antar företaget att [----------] av dessa patienter kommer att sättas in på Onpattro, [----------. Detta skulle innebära att [----------] står på behandling med Onpattro efter 5 år. Under 2017 behandlades [----------].Företaget har använt dessa skattningar i en budgetpåverkansanalys, där de utöver läkemedelskostnader har inkluderat administreringskostnader, kostnader för sjukdomsbehandling, transplantation, uppföljning och hantering av behandlingsrelaterade biverkningar. Enligt denna analys förväntas utgifterna för

Onpattro ligga på [----------]. Med hänsyn till [----------]. Följande tabell visar skattade antal och andelar patienter som förväntas få Onpattro enligt företaget, samt skattad budgetpåverkan.

**Tabell 19 Företagets skattning av patienter som kommer att behandlas med Onpattro efter lansering, samt budgetpåverkan**

| Patientpopulation | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Antal patienter som kommer i fråga för Onpattro | [---] | [--] | [--] | [--] | [--] |
| Andel patienter som får Onpattro | [---] | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Antal patienter per år | [--] | [--] | [--] | [--] | [--] |
| Kumulativt antal patienter | [--] | [--] | [--] | [--] | [--] |
| **Kumulativt antal patienter som står på behandling med Onpattro** | **[--]** | **[--]** | **[--]** | **[--]** | **[--]** |
| Marknadsandel för Onpattro av hela hATTR populationen | [----] | [----] | [----] | [----] | [----] |
| **Onpattro utgifter (milj SEK)** | **[----]** | **[-----]** | **[----]** | **[-----]** | **[----]** |
| Netto budgetpåverkan (milj SEK) | [----] | [-----] | [-----] | [-----] | [-----] |

### TLV:s diskussion

Enligt Socialstyrelsens uppskattning från 2016 finns det omkring 350 patienter med familjär amyloidos med polyneuropati i Sverige. TLV har rådgjort med experter angående antalet patienter, och dessa menar att inte alla patienter diagnosticeras i dagsläget, och att Socialstyrelsens prevalenstal därmed kan ses som rimligt.

TLV:s experter anser att det är svårt att uppskatta antalet patienter som kommer att få Onpattro, bland annat givet pågående forskning på området, men att det uppskattade antalet patienter kan vara rimligt. Företagets skattningar tar visserligen hänsyn till Vyndaqel, men inte till det nyligen godkända läkemedlet Tegsedi (inotersen).

**TLV:s bedömning:**
TLV bedömer att företagets skattning av den totala patientpopulationen i Sverige troligtvis inte fångar alla patienter med sjukdomen.

Vidare bedömer TLV osäkerheterna kring förväntat antal patienter som kommer att få Onpattro som stora, eftersom det kan förväntas tillkomma nya behandlingar på området. Detta leder också till en osäkerhet kring budgetpåverkan av Onpattro.

## 3.4 Samlad bedömning av resultaten

Onpattro avser behandling av en globalt sällsynt sjukdom. Sjukdomen har en mycket hög svårighetsgrad, och Onpattro har visat en statistiskt signifikant effekt på flera kliniska och patientrapporterade effektmått.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 5,7 miljoner kronor för behandling med Onpattro istället för BSC. I ett konservativt scenario, där tidshorisonten begränsas till 10 år och Onpattro inte antas ha någon positiv hjärtpåverkan efter de första 18 månaderna, stiger kostnaden till 6,6 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Detta scenario tar hänsyn till en del, men inte alla, av de höga osäkerheterna kring de kliniska parametrarna över tid.

# 4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

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

# 5 Den etiska plattformen

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

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

# 6 Referenser


[1] Socialstyrelsen. (2016, Oktober 2018). *Familjär amyloidos med polyneuropati (Version 5.1 ed.)*. Available: https://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/familjaramyloidosmedpolyneurop

[2] M. A. Gertz, "Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges," *Am J Manag Care,* vol. 23, pp. S107-S112, Jun 2017.

[3] "Tegsedi. Produktresumé," ed: EMA.

[4] "EPAR. Assessment report Onpattro," ed: Läkemedelsverket, 2018.

[5] D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W. D. O'Riordan, C. C. Yang, M. Ueda, A. V. Kristen, *et al.*, "Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis," *N Engl J Med,* vol. 379, pp. 11-21, Jul 5 2018.

[6] D. Adams, O. B. Suhr, P. J. Dyck, W. J. Litchy, R. G. Leahy, J. Chen, *et al.*, "Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy," *BMC Neurol,* vol. 17, p. 181, Sep 11 2017.

[7] G. Merlini, I. Lousada, Y. Ando, A. Dispenzieri, M. A. Gertz, M. Grogan, *et al.*, "Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis," *Leukemia,* vol. 30, pp. 1979-1986, Oct 2016.

[8] A. Gonzalez-Duarte, T. Coelho, D. Adams, C. C. Yang, M. Polydefkis, A. V. Kristen, *et al.*, "Long-term use of patisiran, an investigational RNAi therapeutic, in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: 12 month efficacy and safety data from Global Open Label Extension (OLE) study," in *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine* Washington DC, 2018.

[9] T. Coelho, L. F. Maia, A. Martins da Silva, M. Waddington Cruz, V. Plante-Bordeneuve, P. Lozeron, *et al.*, "Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial," *Neurology,* vol. 79, pp. 785-92, Aug 21 2012.

[10] D. Keohane, J. Schwartz, B. Gundapaneni, M. Stewart, and L. Amass, "Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial," *Amyloid,* vol. 24, pp. 30-36, Mar 2017.

[11] J. L. Berk, O. B. Suhr, L. Obici, Y. Sekijima, S. R. Zeldenrust, T. Yamashita, *et al.*, "Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial," *JAMA,* vol. 310, pp. 2658-67, Dec 25 2013.

[12] D. Adams, "Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy," *Ther Adv Neurol Disord,* vol. 6, pp. 129-39, Mar 2013.

[13] J. D. Gillmore, T. Damy, M. Fontana, M. Hutchinson, H. J. Lachmann, A. Martinez-Naharro, *et al.*, "A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis," *Eur Heart J,* vol. 39, pp. 2799-2806, Aug 7 2018.

[14] M. Grogan, C. G. Scott, R. A. Kyle, S. R. Zeldenrust, M. A. Gertz, G. Lin, *et al.*, "Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System," *J Am Coll Cardiol,* vol. 68, pp. 1014-20, Sep 6 2016.

[15] A. V. Kristen, M. S. Maurer, C. Rapezzi, R. Mundayat, O. B. Suhr, T. Damy, *et al.*, "Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS)," *PLoS One,* vol. 12, p. e0173086, 2017.

[16] P. T. Sattianayagam, A. F. Hahn, C. J. Whelan, S. D. Gibbs, J. H. Pinney, A. J. Stangou, *et al.*, "Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant," *Eur Heart J,* vol. 33, pp. 1120-7, May 2012.

[17] (2004, Juli 2018). *Levertransplantation*. Available: http://www.famynorrbotten.se/sv-SE/om-sjukdomen/levertransplantation-1750796

[18] M. A. Gertz, R. A. Kyle, and S. N. Thibodeau, "Familial amyloidosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period," *Mayo Clin Proc,* vol. 67, pp. 428-40, May 1992.
[19] O. Suhr, A. Danielsson, G. Holmgren, and L. Steen, "Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy," *J Intern Med,* vol. 235, pp. 479-85, May 1994.
[20] D. Adams, T. Coelho, L. Obici, G. Merlini, Z. Mincheva, N. Suanprasert*, et al.*, "Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study," *Neurology,* vol. 85, pp. 675-82, Aug 25 2015.
[21] F. L. Ruberg, M. S. Maurer, D. P. Judge, S. Zeldenrust, M. Skinner, A. Y. Kim*, et al.*, "Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS)," *Am Heart J,* vol. 164, pp. 222-228 e1, Aug 2012.
[22] "Levertransplantation som rikssjukvård. Tilståndsutredning. Underlag för rikssjukvårdsnämndens möte den 16 december 2015," 2016.
[23] B. G. Ericzon, H. E. Wilczek, M. Larsson, P. Wijayatunga, A. Stangou, J. R. Pena*, et al.*, "Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative?," *Transplantation,* vol. 99, pp. 1847-54, Sep 2015.
[24] D. Adams, J. Buades, O. Suhr, L. Obici, and T. Coelho, "Preliminary assessment of neuropathy progression in patients with hereditary ATTR amyloidosis after orthotopic liver transplantation (OLT)." *Orphanet Journal of Rare Diseases,* vol. 10, p. P19, 2015.
[25] T. Coelho, L. F. Maia, A. M. da Silva, M. W. Cruz, V. Plante-Bordeneuve, O. B. Suhr*, et al.*, "Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy," *J Neurol,* vol. 260, pp. 2802-14, Nov 2013.
[26] B. van Hout, M. F. Janssen, Y. S. Feng, T. Kohlmann, J. Busschbach, D. Golicki*, et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value Health,* vol. 15, pp. 708-15, Jul-Aug 2012.
[27] J. L. Berk, H. Lin, S. Agarwal, M. Merkel, J. Gollob, A. Berger*, et al.*, "Impact of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis on daily living and work productivity: Baseline results from APOLLO.," in *16th International Symposium on Amyloidosis (ISA)*, Kumamoto, Japan, 2018.
[28] J. Ratcliffe, L. Longworth, T. Young, S. Bryan, A. Burroughs, M. Buxton*, et al.*, "Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study," *Liver Transpl,* vol. 8, pp. 263-70, Mar 2002.
[29] L. Brundin, G. Kobelt, J. Berg, D. Capsa, J. Eriksson, and P. European Multiple Sclerosis, "New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden," *Mult Scler,* vol. 23, pp. 179-191, Aug 2017.
[30] (Juli 2018). Available: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Enhetskostnadsdatabase_kostnader_0040618.pdf
[31] "Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen," Södra Regionvårdsnämnden2018.
[32] "Hepatit B-vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram," Folkhälsomyndigheten2016.

# Bilagor

## Bilaga 1 – Beskrivning av mNIS+7

| Component | Body regions/nerves evaluated | Methodology including Scoring |
|---|---|---|
| Motor strength/weakness<br>Neurological impairment score-weakness [NIS-W])<br>(192 points) | 48 muscle group in lower limb, upper limb and body and cranial nerve components (see Appendix 1)<br>Assessments are performed separately for the right and left side of the body | Physical exam evaluating motor strength is performed. A score of 0 (normal), 1 (25% weak), 2 (50% weak), 3 (75% weak) to 4 (paralysis) is applied to muscle groups. The scores for individual muscle groups are summated to get the total NIS-W score |
| Quantitative sensory testing (QST)<br>(80 points) | Up to 10 anatomical sites (see Appendix 2)<br>Assessments are performed on one side of the body | Touch pressure by body surface area (QST-$BSA_{TP}$) and heat pain by body surface area (QST-$BSA_{HP}$) are assessed at up to 10 anatomical sites using CASE (Computer Aided Sensory Evaluator) IV. A score of 0 (< 95th percentile), 1 (>=95th and <99th percentile) or 2 (>= 99th percentile) is applied at each anatomical site, summated across all anatomical sites and then multiplied by 2 (for 2 sides of body). |
| Reflexes (NIS-reflexes or NIS-R)<br>(20 points) | 5 reflexes in lower limb, upper limb and body (see Appendix 1).<br>Assessments are performed separately for the right- and left-hand side of the body | A physical exam evaluating 10 reflexes is performed. A score of 0 (normal), 1 (decreased) or 2 (absent) is applied to each reflex and summated to get the total NIS-R score. |
| ∑5 Nerve Conduction Studies (∑5 NCS)<br>(10 points) | Ulnar CMAP<br>Ulnar SNAP<br>Sural SNAP<br>Tibial CMAP<br>Peroneal CMAP<br>(see Appendix 1) | Nerve conduction studies are performed on one side of the body. Values are transformed to percentile value correcting for applicable variables of age, gender, height, or weight based on earlier studies of a large healthy subject reference cohort and expressed as points (ie, > 5th percentile= 0 points; ≤ 5th percentile – > 1st= 1 point and ≤ 1st percentile= 2 points). |
| Postural blood pressure<br>(2 points) | autonomic nerves | Postural blood pressure is performed and points assigned based on the change in blood pressure with standing (blood pressure decrease of <20 mmHg = 0 points, blood pressure decrease of 20 to <30 mmHg = 1 point, blood pressure decrease ≥30 mmHg = 2 points |

Källa: [4]
CMAP=compound muscle action potential, mNIS+7=Modified Neurological Impairment Score+7, SNAP=sensory nerve action potential, VDT=vibration detection threshold