

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende patisiran til
arvelig
transthyretinmedieret
amyloidose med
polyneuropati stadie 1 og 2

Anb



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne. I nogle tilfælde spiller sygdommens alvorlighed en særlig rolle i vurderingen.

Anbefalingen er et klinisk og økonomisk baseret råd til regionerne til brug for deres beslutning om at anvende et givet lægemiddel.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	18. november 2020
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	97781
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.1
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Anbefaling vedrørende patisiran til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2.....	3
2.	Medicinrådets konklusion vedrørende lægemidlets værdi	3
3.	Resultater af sundhedsøkonomiske analyser.....	3
4.	Alvorlighed	4
5.	Anbefalingen betyder	4
6.	Sagsbehandlingstid	4
7.	Kontaktinformation til Medicinrådet.....	4
8.	Versionslog	5
9.	Bilag.....	6

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. november 2020



1. Anbefaling vedrørende patisiran til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2

Medicinrådet anbefaler patisiran til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2.

Medicinrådet anbefaler patisiran, fordi det samlet set har stor merværdi. Det betyder, at det er meget bedre for patienterne end ingen behandling. Samtidig vil sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet være rimelige i forhold til effekten af behandlingen.

Kriterier for opstart og seponering kan læses på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

2. Medicinrådets konklusion vedrørende lægemidlets værdi

Patisiran til transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2 har en stor merværdi sammenlignet med placebo.

Kvaliteten af de data, der er for sammenligningen af patisiran med placebo i dag, er moderat. Det betyder, at nye studier med lav sandsynlighed vil ændre konklusionen.

Høringen har ikke givet anledning til ændringer (bilag 3).

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 4 og bilag 6).

3. Resultater af sundhedsøkonomiske analyser

I Medicinrådets hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 20 mio. kr. sammenlignet med ingen behandling for et gennemsnitligt behandlingsforløb. De årlige budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet i det 5. år være ca. 22 mio. kr. ved



ibrugtagning af lægemidlet. Lægemiddelvirksomheden har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser lavere. Beregningen af omkostningerne er forbundet med betydelige usikkerheder, og der er derfor lavet følsomhedsanalyser.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (se bilag 1).

4. Alvorlighed

Sygdommens alvorlighed er altid medtaget i Medicinrådets vurdering af et lægemiddels værdi. Det sker i forbindelse med valget af effektmål og den vægt effektestimaterne tillægges, hvilket vil være forskelligt, alt efter typen af effektmål. Derudover har Medicinrådet formuleret et alvorlighedsprincip, som Medicinrådet kan inddrage i helt særlige situationer. Dette har ikke været nødvendigt i denne sag.

5. Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til at bruge patisiran til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2, men ikke nødvendigvis som førstevalg til alle patienter.

6. Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 29 uger dage på arbejdet med med patisiran til arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2.

7. Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	18. november 2020	Anbefalingen er opdateret efter et nyt pristilbud fra ansøger
1.0	21. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet



9. Bilag

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. patisiran
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. patisiran
3. Høringssvar fra ansøger inkl. evt. efterfølgende dialog
4. Medicinrådets vurdering af patisiran til transthyretin amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Medicinrådets protokol for vurdering af patisiran til transthyretin amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2, version 1.0

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Patisiran

*Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
med polyneuropati, stadie 1 og 2*



Indholdsfortegnelse

Liste over forkortelser	6
1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	7
1.1 Patientpopulation.....	7
1.1.1 Komparator	8
1.2 Problemstilling.....	8
2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	9
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	12
2.2 Omkostninger.....	13
2.2.1 Lægemiddelomkostninger.....	13
2.2.2 Hospitals- og kommunaleomkostninger.....	14
2.2.3 Bivirkningsomkostninger	17
2.2.4 Patientomkostninger	19
2.3 Følsomhedsanalyser	20
2.4 Opsummering af basisantagelser	23
3. Resultater	24
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	24
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	24
4. Budgetkonsekvenser	27
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	27
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	28
5. Diskussion.....	29
5.1 Usikkerheder	29
6. Referencer	31
7. Bilag.....	32
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	32
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	32



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for patisiran til behandling af arvelig transthyretin-medieret amyloidose (hATTR) med polyneuropati, stadie 1 og 2, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene ”*Sekretariatets vurdering*”. Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.

Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. november 2020



Opsummering

Baggrund

Patisiran er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. Sekretariatets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Alnylam Pharmaceuticals.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med patisiran. Patisiran sammenlignes med placebo til patienter hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for patisiran ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med placebo. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 20 mio. DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af patisiran som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 21,7 mio. DKK i år 5.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for patisiran. Der er store usikkerheder ved antagelserne vedrørende dødelighed og progression, som delvist er estimeret ud fra biomarkøren NT-proBNP. Antagelser om dødelighed for patienter i PND IV stadiet og omfanget af hjælp i hjemmet for disse patienter er meget usikre og har stor betydning for estimatet af de inkrementelle omkostninger.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 18. november 2020

Ikrafttrædelsesdato 18. november 2020

Dokumentnummer 94471

Versionsnummer 1.2

Arbejdsgruppe Louise Greve Dal, Camilla Nybo Holmberg, Rasmus Trap Wolf



Liste over forkortelser

AE	Uønsket hændelse
AIP	Apotekernes indkøbspris
Ala	Alanin
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
FAC	Familial amyloid kardiomyopati
FAP	Familial amyloid polyneuropati
hATTR	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
HR	Hazard ratio
KM	Kaplan-Meier
OS	Overlevelse
PND	Polyneuropati disability
RCT	Randomiseret, kontrolleret studie (<i>randomized controlled trial</i>)
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
ToT	Time on treatment
TTR	Transthyretin



1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Alnylam Sweden AB (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af patisiran og har den 1. april 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om vurdering af patisiran som mulig standardbehandling på danske hospitaler af den ovenfor nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse som ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

Fagudvalget beskriver i Medicinrådets vurderingsrapport, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. [redacted] har p.Val50Met (også kaldet Val30Met) [redacted] p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala) mutation. Sygdommen manifesterer sig ved disse mutationer med perifer polyneuropati og autonom dysfunktion. I alt 35 [redacted] har p.Leu131Met (også kaldet L111M)-mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati. Der planlægges systematisk neurologisk udredning af disse patienter for at undersøge, om de også har neurologiske manifestationer af sygdommen. En andel af disse patienter har fået kombineret hjerte- og levertransplantation (~6) eller isoleret levertransplantation (~14). En mindre andel [redacted] af danske patienter er opstartet behandling med lægemidlet tafamidis, som har indikation til transthyretin amyloidose med stadie 1 polyneuropati.

Øget fokus på sygdommen pga. nye behandlingsalternativer og genetisk screening af mulige patienter kan medføre øget opsporing og dermed øget incidens. Fagudvalget estimerer, at man måske vil finde én familie mere pr. år ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Dog fandtes ingen nye patienter med hATTR i et nordisk studie ved screening af 155 patienter med idiopatisk småfiberneuropati eller blandet neuropati (1). Disse patienter havde dog ikke tegn på neurogen autonom dysfunktion. Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.



1.1.1 Komparator

Medicinerådet har defineret placebo som komparatorer til patisiran, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne patienter med hereditær transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2.	Placebo

1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af patisiran som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af patisiran som vedligeholdelsesbehandling og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvad er værdien af patisiran sammenlignet med placebo til patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati?



2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

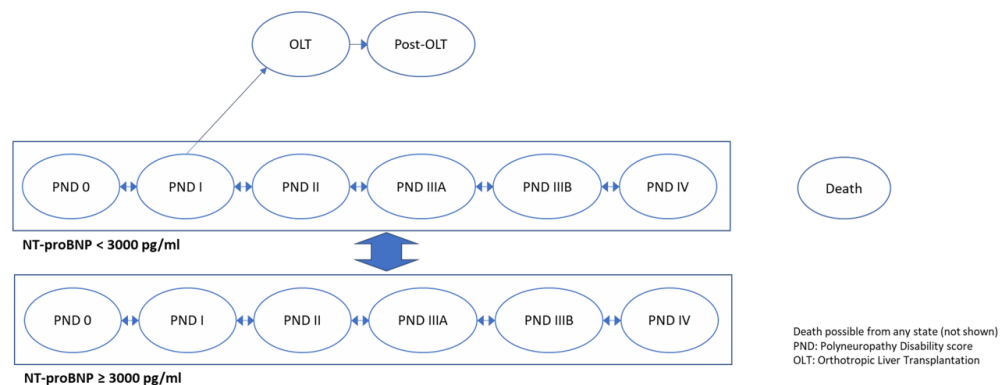
Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for patisiran sammenlignet med placebo hos patienter med hATTR amyloidose. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Sammenligningen mellem patisiran og placebo for patienter med hATTR amyloidose er lavet på baggrund af flere studier, der inkluderer patienter med hATTR. Patisiran og placebo er sammenlignet direkte i APOLLO-studiet, som er et fase III, randomiseret, kontrolleret studie (RCT)(2,3).

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en *Markov-model*, der estimerer omkostninger baseret på det sygdomsstadie (helbredstilstand), patienten befinder sig i. Hvert stadie er forbundet med bestemte risici for forværring af sygdommen (progression). Stadierne er derfor defineret ud fra polyneuropati disability (PND)-score og NT-proBNP (< og \geq 3000 pg/mL). Se Figur 1 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem de forskellige stadier. Stadierne estimeres ud fra én cyklus, der i modellen er 6 måneder.



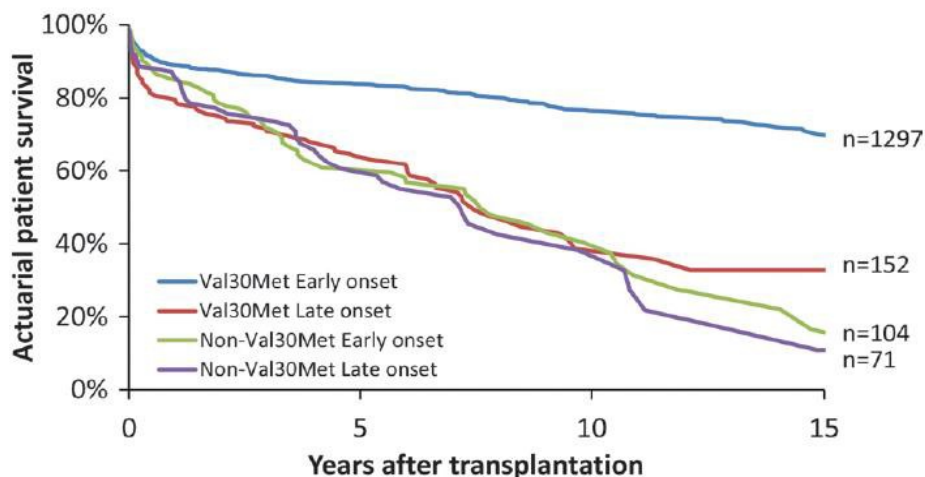
Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

PND-stadier er et udtryk for graden af neuropati, hvilket er afgørende for patienternes daglige funktion og livskvalitet samt omkostninger forbundet med sygdommen. Værdien af NT-proBNP, anvendes som en biomarkør for kardiomyopati. Graden af kardiomyopati påvirker ligeledes patienternes daglige funktion og livskvalitet samt omkostninger forbundet med sygdommen. I tillæg til dette er graden af kardiomyopati relateret til øget mortalitet. I modellen anvendes en tærskelværdi på 3.000 pg/mL NT-proBNP. Denne værdi er valgt på baggrund af flere studier (5,6). HR for mortalitet for PND-stadie 0-II med NT-proBNP under 3.000 pg/mL vs. dødeligheden i den generelle befolkning er 1,61. For



hATTR-patienter med NT-proBNP > 3.000 pg/mL er dødeligheden yderligere øget med en HR på 1,969 vs. patienter med NT-proBNP < 3.000 pg/mL. Se Tabel 2 for mortalitetsrisikoen anvendt i modellen for patienter, som ligger hhv. under og over 3.000 pg/mL NT-proBNP.

hATTR-patienter kan behandles med levertransplantation, hvis der findes egnet donor, og patienten vurderes at være egnet til at gennemgå denne procedure, derfor er ortotopisk levertransplantation (OLT) også et stadie i modellen. Sandsynlighed for at komme i dette stadie er baseret på ventelisten for levertransplantation og gælder kun for patienter i PND-I stadiet. 2,5 % af patienterne i dette stadie antages at få OLT. Overlevelsen for OLT er baseret på et studie med en retrospektiv analyse over 20 år af amyloidose levertransplanterede patienter (4). Figur 2 viser det overlevelseshdata, der er anvendt til OLT-stadiet. Populationen *Val30met early onset* er valgt til at afspejle patientpopulationen i dansk klinisk praksis. Ansøger har ekstrapoleret OS og anvendt Weibull-funktionen.



Figur 2: Overlevelseshdata anvendt for levertransplanterede patienter i modellen

Tabel 2: Mortalitetsrisiko anvendt i modellen

NT-proBNP < 3.000 pg/mL	NT-proBNP ≥ 3.000 pg/mL
HR 1,61	HR 1,969 (mod under 3.000 NT-proBNP)

En patient er i modellen gennemsnitlig 58,8 år, hvilket er baseret på data fra APOLLO-studiet. Patienterne starter i PND-stadierne og hhv. under og over 3.000 pg/mL defineret ud fra APOLLO-studiet. Se Tabel 3 for fordeling af patienter fra APOLLO-studiet. Patienterne, der starter i PND-I-IIIb, modtager enten behandling med patisiran eller placebo., Patienter kan også bevæge sig til stadiet PND-0, hvor patienterne er asymptomatiske, men det antages, at disse patienter stadig vil modtage behandling for at undgå progression af sygdommen. Behandlingsvarigheden med patisiran er baseret på APOLLO-studiet, hvor time-on-treatment (ToT) er ekstrapoleret og log-normal-funktion er anvendt.



Tabel 3: Fordeling af andel patienter der starter i de respektive stadier.

Sygdomsstadie	Andel [%]	
	NT-proBNP < 3.000 pg/mL	NT-proBNP > 3.000 pg/mL
PND 0	■	■
PND I	■	■
PND II	■	■
PND IIIA	■	■
PND IIIB	■	■
PND IV	■	■

Ansøger antager at effekten af patisiran, som er vist i APOLLO-studiet, er gældende resten af patienternes levetid.

Der findes ikke studier, der viser den naturlige progression (placeboarmen) af PND-stadier. Ansøger anvender et studie(7), hvor PND-scoren er associeret med mNIS, og hvor der er en ændring på 27,9 point mNIS+7 over 18 måneder, hvilket stemmer overens med den progression, man ser i APOLLO-studiet. Derfor anvendes APOLLO-studiets sandsynligheder for progression af PND-stadier for placebo.

For progression af NT-proBNP anvender ansøger APOLLO-studiet for patisiran. For placebo anvender ansøger et studie(8), der har identificeret en naturlig progression af NT-proBNP blandt hATTR-patienter på 5.448 pg/mL hver 18. måned. Ansøger anvender en log-normal-fordeling for ekstrapolering af NT-proBNP.

Ansøger har også anvendt *half-cycle-korrektion* i deres model for at korrigere for transitioner midt i en cyklus. Denne korrektion medfører en antagelse om, at patienter i gennemsnit skifter fra et sygdomsstadie til et andet (transitionerer) halvvejs gennem en cyklus.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet og fagudvalget har i vurderingsrapporten baseret sammenligningen mellem patisiran og placebo på APOLLO-studiet. For at vurdere alle økonomiske forskelle mellem behandlingerne er det nødvendigt at ekstrapolere data, og i dette tilfælde inkludere andre studier, der kan understøtte forskellen mellem behandlingernes ekstrapolerede kliniske effekt. I vurderingsrapporten har fagudvalget ikke vurderet effektmålet kardiomyopati for disse patienter, da kardiologiske endepunkter, herunder biomarkøren NT-proBNP, kun er undersøgt eksplorativt i APOLLO-studiet, og indikationen for patisiran ikke omfatter kardiomyopati. Ansøger anvender i den sundhedsøkonomiske model biomarkøren NT-proBNP



til at estimere patienternes mortalitet i de forskellige PND-stadier. Dette skyldes, at der ikke findes studier, hvor PND-stadier er korreleret med dødelighed. Da der findes studier, som korrelerer NT-proBNP-niveau med mortalitet, anvender ansøger denne korrelation. Det er problematisk, at effekten på biomarkøren NT-proBNP afspejles i den økonomiske model, når den ikke er vurderet i den kliniske vurdering, og sekretariatet har derfor valgt at anvende ens omkostninger for de to NT-proBNP-stadier i hovedanalysen. Forskel i omkostninger mellem stadierne vil blive vist i en følsomhedsanalyse. Ansøger har herudover indsendt følsomhedsanalyser, der belyser, at NT-proBNP har minimal effekt på resultatet. Følsomhedsanalyserne undersøger forskellige HR-værdier for mortalitet over og under tærskelværdien, forskellig progression af NT-proBNP og ændring af omkostninger for NT-proBNP-stadierne.

Modellen antager at patisirans effekt fortsætter efter 18 måneder, hvilket er muligt, men naturligvis forbundet med stor usikkerhed, idet der kun er indsendt data frem til 30 måneder. For placebo har ansøger anvendt en anden kilde for den naturlige progression af NT-proBNP (8). Fagudvalget mener ikke, at den anden kilde giver et bedre estimat for NT-proBNP for placebo, og anvender progressionen af NT-proBNP fra APOLLO-studiet for placebogruppen.

Sekretariatet vurderer, at der er store usikkerheder mellem de sandsynligheder, der er estimeret for død i modellen, da disse også baseres på andre udvalgte studier (korrelationen mellem NT-proBNP og død), og der er usikkerhed om, hvorvidt de afspejler risikoen i den aktuelle patientpopulation.

Fagudvalget vurderer desuden, at overlevelsedata for levertransplanterede patienter er optimistisk ift. den gældende population i dansk klinisk praksis.

Sekretariatet ændrer således modellen, så der ikke er forskel i omkostninger på patienter, der har hhv. under og over tærskelværdien (3.000 pg/mL) for NT-proBNP.

Sekretariatet anvender progression af NT-proBNP fra APOLLO-studiet i placeboarmen.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 20 år, hvilket ansøger anfører afspejler patienternes levetid. Omkostninger efter år 1 er diskonteret med 4 % de første 35 år og 3 % efter 35 år.

Sekretariatets vurdering

Ansøgers model medfører, at 35% af patienter i placebo behandling forventes at være i live efter 20 år. Dette skyldes en antagelse om dødeligheden ikke er højere for patienter i PND IV stadiet. En antagelse ansøger har lavet på baggrund af manglende litteratur. Fagudvalget vurderer, at det er urealistisk, at en så stor andel vil være i live efter 20 år. Da ansøgers model ikke inkluderer andre mulige antagelser har sekretariatet i hovedanalysen ændret dødeligheden for patienter i PND IV stadiet, så den er dobbelt så høj som for patienterne i de andre PND stadier. Fagudvalget vurderer, at dette giver et mere realistisk,



omend stadig usikkert, estimat. For at sikre alle forskelle i omkostninger ændres tidshorisonten desuden til 30 år, hvor det i modellen estimeres, at 99% af patienter i placebo gruppen vil være døde. Sekretariatet laver herudover en følsomhedsanalyse hvor dødeligheden i PND-IV er 3 gange højere end dødeligheden i andre stadier.

2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af behandling med patisiran sammenlignet med placebo. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelmkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.

2.2.1 Lægemiddelmkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er), se Tabel 4. Ansøger anvender en vægtbaseret dosis på 0,3 mg/kg hver 3. uge. Da patisiran kræver præmedicinering er dette inkluderet, se Tabel 5 for lægemidler og priser. Ansøgers estimering af lægemiddelmkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

Tabel 4: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, (juli 2020).

Lægemiddel	Styrke	Dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Patisiran	2 mg/ml	0,3 mg/kg	5 ml opl.	██████████	Amgros

Tabel 5: Anvendte lægemidler som præ-medicin til patisiran, SAIP (maj 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Dexamethason	1 mg	20 stk.	██████████	Amgros
Paracetamol	500 mg	300 stk.	██████████	Amgros
Renitidin	25/ml mg	10 ml	██████████	Amgros
Hydroxyzin	25 mg	100 stk.	██████████	Amgros

Dosering af patisiran er baseret på APOLLO-studiet, som giver et antal gennemsnitlige sprøjter på ██████████. Se Tabel 6, der viser, hvordan vægtfordeling og dermed antallet af sprøjter er estimeret i modellen.



Tabel 6: Vægtfordeling af patienter baseret på APOLLO-studiet.

Vægt [kg]	Andel [%]
██████	████
██████	████
██████	████

For både placebo og patisiran anvendes de yderligere lægemidler som indgår i APOLLO-studiet, se fordelingen af lægemidler i Tabel 7.

Tabel 7: Lægemiddelfordeling mellem patisiran og placebo baseret på APOLLO-studiet.

Lægemiddel	Patisiran [%]	Placebo [%]
Retinol	77,9	72,7
Paracetamol	43,2	35,1
Pregabalin	30,4	35,1
Gabapentin	25,7	29,9
Furosemid	23,0	37,7
Loperamid	22,3	18,2
Acetylsalicylsyre	16,9	16,9
Omeprazol	12,8	15,6

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at der er stor usikkerhed omkring patienternes vægt, da de har lille kendskab til denne population.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger, men udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor 100 % af patienter vejer 67-99 kg.

2.2.2 Hospitals- og kommunaleomkostninger

For administration af patisiran anvendes DRG-taksten 08MA98 på 1.658 DKK. Til beregning af hospitalsomkostningerne for præmedicinering, har ansøger inkluderet en fast omkostning forbundet med intravenøs infusion med dexamethason og H1/H2 blokkere sammen med oral paracetamol, mindst 60 minutter før infusion med patisiran. Denne omkostning er estimeret til ca. 58 DKK pr. administration, se Tabel 8.



Tabel 8: Omkostninger til lægemiddeladministration.

	Enhedsomkostning [DKK]	Frekvens pr. cyklus	Omkostninger pr. cyklus [DKK]	Kilde
Lægemiddeladministration	1.658	8,7	14.1418,68	Ambulante DRG-takser 2020
Præmedication	57,8	8,7	502,97	Apollo og danske medicinpriser

Den nuværende behandling er lindring af symptomer fra de påvirkede organer. Dette er blandt andet behandling af neuropatiske smerter, forebyggelse af hjertesvigt, konservativ og medicinsk behandling af neurogen ortostatisk hypotension, behandling af forstoppelse og/eller diarré og erektil dysfunktion og regelmæssig fysioterapi. Ansøger anvender en Delphi-rapport(9) baseret på UK-populationen, hvor både hospitals- og kommunalomkostninger er vurderet pr. PND-stadie og NT-proBNP, som undersøger de omkostninger, der er forbundet med disse stadier. Dette er inklusive lindring af symptomer fra påvirkede organer.

Delphi rapporten angiver at der for patienter i PND IV stadiet bruges ■■■ timers hjælp i hjemmet om året. I supplement til Delphi rapporten har ansøger antaget, at patienter i PND IV stadie modtager yderligere ■■■■ timers hjælp i hjemmet om året svarende til ■■■ timer dagligt. Denne antagelse har afgørende betydningen for estimatet af de inkrementielle omkostninger, da det især er andelen af patienter i PND IV, der er forskellig mellem Patisiran og komparator.

Til at værdisætte tiden til hjælp i hjemmet har ansøger brugt den gennemsnitlige løn for en kommunal handicapmedhjælper samt en antagelse om, at timelønnen skal beregnes på baggrund af 37 timers arbejdsuge minus seks ferieuger og herefter ganges med to for at tage højde for tid til ikke-patientrelaterede opgaver, pauser og anden fravær end ferie.

For administration af patisiran anvendes DRG-taksten 08MA98, og de samlede omkostninger pr. cyklus for administration er 14.419 DKK.

Se Tabel 9 for ressourceomkostninger for sygdomsstadierne pr. cyklus.

Tabel 9: Ressourceomkostninger for PND-stadierne og NT-proBNP tærskelværdi pr. cyklus

Stadie	[DKK]
PND 0	0,0
PND I	12.927
PND II	25.927
PND IIIa	61.341



Stadie	[DKK]
PND IIIb	103.780
PND IV	1.426.746
NT-proBNP < 3000 pg/mL	62.803
NT-prpBNP ≥ 3000 pg/mL	123.212
Engangsomkostning til første cyklus i et nyt stadie	[DKK]
PND I	0
PND II	510
PND IIIa	4.681
PND IIIb	12.286
PND IV	34.224

For levertransplantation antager ansøger en omkostning (DRG-takst) for selve transplantationen, en omkostning for det efterfølgende år baseret en rapport vedrørende hepatitis(10) fra Sverige. Efter et år vurderes patienter at koste det samme, som det PND-stadie patienterne var i, da disse fik levertransplantation, altså PND-I. En andel af patienterne oplever progression af PND-stadie efter levertransplantation, hvor en gennemsnitlig omkostning for PND-II-IIIb og PND-I anvendes efterfølgende. Se Tabel 10 for omkostninger for levertransplantation.

Tabel 10: Omkostninger for levertransplantation pr. cyklus

Procedure	Omkostning [DKK]	Kilde
Levertransplantation	925.770	DRG: 2610
Follow up levertransplantation < 1 år	25.266,72	Hepatitis B-rapport (Sverige)
Follow-up levertransplantation ≥ 1år	14.438,13	Hepatitis B-rapport (Sverige)
Efter progression af PND	50.743,59	Gns. omkostning mellem PND-I og PND-II-IIIb



Ansøger antager desuden en terminal omkostning på 66.735 kr., som beregnes ud fra et studie baseret på behandling af patienter i UK(11), som angiver en gennemsnitlig terminal omkostning for forskellige cancertyper.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet mener, at omkostninger for follow-up-omkostninger for patienter efter levertransplantation er meget usikre, da data er baseret på svenske patienter og en anden sygdom, og viser derfor en følsomhedsanalyse på dette estimat

Sekretariatet anvender jf. afsnit 2.1.1 ens omkostninger NT-proBNP på 62.803.

Sekretariatet anerkender, at det er sandsynligt patienter i PND IV stadiet har brug for hjælp i hjemmet ud over de ■■■ timer estimeret i Delphi rapporten. Fagudvalget vurderer, at det er meget usikkert, hvor meget hjælp patienter i PND IV stadiet vil modtage. De vurderer, at en halvering af ansøgers antagelse er et mere realistisk bud. I hovedanalysen halveres antallet af timer til hjælp i hjemmet derfor (udover de ■■■ timers estimeret i Delphi rapporten). Dette medfører, at estimatet i tabel 9 på 1.426.746 kr. for en cyklus i PND IV stadiet i stedet estimeres til 866.646 kr. Sekretariatet laver herudover 3 følsomhedsanalyser for at belyse betydningen af hjælp i hjemmet; 1) Det antages, at der kun er behov for de ■■■ timer årligt, som der er redegjort for i Delphi rapporten; 2) Det antages, at ansøgers antagelse om ■■■ timers ekstra hjælp er korrekt; 3) Det antages, at det er 25% fremfor 50% af arbejdstiden (udover seks ugers ferie), der benyttes til ikke-patientrelaterede opgaver, pauser og anden fravær end ferie for handicapmedhjælper.

Sekretariatet mener ikke, at den terminale omkostning er repræsentativ, og den er meget usikker, da den ikke er estimeret baseret på palliativ behandling af danske patienter, og ikke er baseret på pågældende sygdom. Sekretariatet erkender, at der ikke findes en DRG-takst eller kilde, som estimerer den præcise terminale omkostning for denne sygdom, men mener at anvendte estimat er for højt. Sekretariatet anvender dog den terminale omkostning, da det ikke har betydning for analysens resultat.

2.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for patisiran og placebo. Ansøgers model benytter sandsynligheder for bivirkning af grad 3 eller mere, som forekommer i mere end 2 % af patienterne. Bivirkningsfrekvenserne er taget fra APOLLO-studiet, se Tabel 11.

Tabel 11: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med patisiran og placebo.

AE	Patisiran [%]	Placebo [%]	enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Diarré	8 %	1 %	5.297	DRG2020: 06MA11
Hjertesvigt	3 %	2 %	34.337	DRG2020: 05MA04



AE	Patisiran [%]	Placebo [%]	enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Højresidigt hjertesvigt	3 %	2 %	37.603	DRG2020: 05MA04
Orthostatisk hypotension	3 %	1 %	15.926	DRG 2020: 05MA07
Lungebetændelse	3 %	3 %	26.028	DRG 2020: 04MA14
Atrioventrikulær blokering	3 %	0 %	15.926	DRG 2020: 05MA07
Akut nyreskade	1 %	4 %	43.160	DRG 2020: 11MA01
Dehydrering	1 %	3 %	24.556	DRG 2020: 10MA06
Opkast	1 %	3 %	11.455	DRG 2020: 06MA11
Urinvejsinfektion	0 %	4 %	24.726	DRG 2020: 11MA07
Forstoppelse	0 %	2 %	5.297	DRG 2020: 06MA11
Hyponatriæmi	0 %	2 %	24.556	DRG 2020: 10MA06
Lungebetændelse aspiration	0 %	2 %	50.567	DRG 2020: 04MA06

Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger estimeret på baggrund af den andel af patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger samt enhedsomkostningen for bivirkningen baseret på 2020-DRG-takster.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.



2.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrering af lægemidler, monitoreringsbesøg på hospitalet og besøg på hospitalet for håndtering af bivirkninger. Dette inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en timeomkostning på 179 kr. og transportomkostninger på 100 kr. pr. besøg baseret på Medicinrådets metodevejledning. Patienttid er estimeret på baggrund af SmPC'erne og patientens tid på hospitalet, estimeret i DRG-taksterne 2020 for den påældende ressource. Det antages, at alle patienter følges med en pårørende ved hvert besøg, men at denne pårørende kun bruger 50 % af patienttiden. Ansøger antager, at patienter bruger 2 timer ved administration af patisiran, og omkostningen pr. cyklus er 6.227 DKK for patienttid samt 857,12 DKK pr. cyklus for transport. Se Tabel 12 for omkostninger for patient pr. sygdomsstadie, og Tabel 13 for transport omkostninger.

Tabel 12: Patientomkostninger pr. sygdomsstadie

Sygdomsstadie	Omkostninger pr. cyklus [DKK]
PND-0	0,0
PND-I	16.209,89
PND-II	10.802,0
PND-IIIA	15.235,7
PND-IIIB	18.397,54
PND-IV	240.507,85
OLT	302.958
NT-proBNP < 3.000 pg/mL	86.197,59
NT-proBNP ≥ 3.000 pg/mL	178.250,16

Tabel 13: Transportomkostninger pr. sygdomsstadie.

Sygdomsstadie	Omkostninger pr. cyklus [DKK]
PND-0	0,0
PND-I	879,84
PND-II	1.733,98



Sygdomsstadie	Omkostninger pr. cyklus [DKK]
PND-IIIA	2.455,21
PND-IIIB	2.684,63
PND-IV	11.003,86
OLT	98,56
NT-proBNP < 3.000 pg/mL	734,79
NT-proBNP ≥ 3.000 pg/mL	1.701,93

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at patienterne oftest ikke følges med pårørende ved besøg, da de er relativt unge. I de tilfælde, hvor patienterne er meget syge, vil pårørende følge.

Da analysen estimerer omkostninger for patienter i alle PND-stadier, inkluderer sekretariatet pårørendes tid i hovedanalysen, men udarbejder en følsomhedsanalyse hvor pårørendes tid ikke er inkluderet, da den estimerede tid og andelen af patienter i senere PND-stadier i klinisk praksis er usikkert.

Sekretariatet anvender desuden, som ved hospitalsomkostningerne, ens omkostning for NT-proBNP hhv. under og over 3.000 pg/mL til den laveste værdi.

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

Tabel 14: Følsomhedsanalyser og beskrivelse.

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ændring af ressourceomkostninger i PND IV	Ressourceomkostningerne der er forbundet med at være i stadiet PND-IV ændres +/- 20%
Ændring af ressourceomkostninger for NT-proBNP under og over 3.000 pg/mL	Ressourceomkostningerne der er forbundet med at have en værdi på hhv. under og over 3000 pg/mL i NT-proBNP ændres +/- 20%
Ændring af HR for død for NT-proBNP under og over 3.000 pg/	De forskellige HR-værdier som er forbundet med at dø i modellen ændres med +/- 20 %



Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ændring af patientomkostninger (omkostninger pr. time)	Enhedsomkostningen forbundet med patienttid ændres +/- 20 %
Ændring af patientomkostninger for NT-proBNP under og over 3.000 pg/mL	Patientomkostninger forbundet med at have en NT-proBNP på hhv. under og over 3000 pg/mL varieres med +/- 20 %
Ændring af patientomkostninger for PND IV	Patientomkostninger forbundet med at være i stadiet PND IV varieres +/- 20 %
Ændring af alder	Alder ændres med +/- 20 %
Ændring af andel der får levertransplantation	Andelen der får levertransplantation ændres med +/- 20 %
Ændring af andel der har pårørende med	Andelen der har pårørende med ændres +/- 20 %
Ændring af tid pårørende bruger	Den tid estimeret som pårørende bruger ændres med +/- 20 %
Ændring af progression af NT-proBNP	Estimatet af progression af NT-proBNP pg/mL pr. 6 måneder fra APOLLO-studiet ændres med +/-20 %

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vurderer, at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante og præsenterer disse.

Sekretariatet udarbejder yderligere følgende følsomhedsanalyser, se Tabel 15.

Tabel 15: Ekstra følsomhedsanalyser og beskrivelse.

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ændring i antagelse om årlig hjælp i hjemmet for patienter i PND IV	Det antages, at der kun er behov for de ■■■ timer årligt som, der er redegjort for i Delphi rapporten
Ændring i antagelse om årlig hjælp i hjemmet for patienter i PND IV	Det antages, at ansøgers antagelse om ■■■■ timers ekstra hjælp er korrekt
Ændring i antagelse om 50% af arbejdstiden (udover seks ugers ferie) benyttes til ikke-patientrelaterede opgaver, pauser og anden fravær end ferie for handicapmedhjælper	Det antages, at det er 25% af arbejdstiden (udover seks ugers ferie), der benyttes til ikke-patientrelaterede opgaver, pauser og anden fravær end ferie for handicapmedhjælper



Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ændring i antagelse om dødelighed for patienter i PND stadie IV	Det antages, at dødeligheden er tre gange større for patienter i PND IV stadiet i forhold til de andre PND stadier
Omkostninger for stadierne efter levertransplantation ændres	Omkostninger forbundet med stadierne der ligger efter patienterne har fået levertransplantation varierer med +/- 20 %
Ændring af fordeling af andel i vægtgrupperne: 100 % i vægtklasse 67-99 kg	Da de fleste patienter vil ligge i denne vægtklasse vises betydningen ved at alle patienter vejer mellem 67-99 kg, som kræver 1 sprøjte
Ændring af patientomkostninger for levertransplantation	Patientomkostninger forbundet med levertransplantation ændres til det halve
Ændring af pårørendes tid i analysen til 0%	Pårørendes tid sættes til 0 %, for at belyse betydningen af pårørende tid

Sekretariatet vælger at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser og yderligere nye følsomhedsanalyserne.



2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 16 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 16: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Komparator	Placebo	Placebo
Modeltype	Markov-model	Markov-model
Tidshorisont	20 år	30 år
Diskonteringsrate	4 % ≤ år 35 3 % ≥ år 35	4 % ≤ år 35 3 % ≥ år 35
Inkluderede omkostninger	Lægemedlommkostning	Lægemedlommkostning
	Hospitalsomkostning	Hospitalsomkostning
	Kommunaleomkostninger	Kommunaleomkostninger
	Bivirkningsomkostning	Bivirkningsomkostning
	Patientomkostning	Patientomkostning
Parametriske funktioner valgt for ToT patisiran	Log-normal	Log-normal
Mortalitet	Afhænger af tærskelværdi for biomarkøren NT-proBNP	Afhænger af tærskelværdi for biomarkøren NT-proBNP og dobbelt så høj dødelighed i PND IV studie end andre stadier
Parametriske funktion valgt for OS for OLT	Weibull	Weibull
Administrationsform	i.v.	i.v.
Markedsoptag	80 %	80 %
Håndtering af usikkerhed	One-way følsomhedsanalyser	One-way følsomhedsanalyser



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Ens omkostninger for niveauerne af NT-proBNP
- Progression af NT-proBNP fra APOLLO-studiet anvendes for placebo
- Dobbelt dødelighed for patienter i PND IV stadiet
- Tidshorisont på 30 år
- Samlet årlig hjælp i hjemmet for patienter i PND IV stadiet på [REDACTED] timer.

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 30 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 20 mio. DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 17.

Tabel 17: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK, diskonterede tal.

	Patisiran	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemedelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger og kommunaleomkostninger	4.286.471	10.428.340	-6.141.869
Bivirkninger	25.891	65.718	-39.827
Patientomkostninger	3.014.913	4.490.883	-1.475.970
Levertransplantation	183.234	43.545	139.689
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger, udfører sekretariatet en følsomhedsanalyserne nævnt i 2.3, se Tabel 18.



Tabel 18: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger	
Resultatet af hovedanalysen	██████████	
Variation i parameter	-20 %	+20 %
HR for død af NT-proBNP < 3.000 pg/mL	██████████	██████████
HR for død af NT-proBNP ≥ 3000 pg/mL	██████████	██████████
Ændring af ressourceomkostninger for NT-proBNP < 3000 pg/mL	██████████	██████████
Ændring af ressourceomkostninger for NT-proBNP ≥ 3000 pg/mL	██████████	██████████
Ændring af patientomkostninger for NT-proBNP < 3000 pg/mL	██████████	██████████
Ændring af patientomkostninger for NT-proBNP ≥ 3000 pg/mL	██████████	██████████
Ændringer af ressourceomkostninger i PND IV	██████████	██████████
Ændring af patientomkostninger for PND IV	██████████	██████████
Ændring af alder	██████████	██████████
Ændring af andel der får levertransplantation	██████████	██████████
Omkostninger for stadierne efter levertransplantation	██████████	██████████
Det antages, at der kun er behov for de 516 timer årligt som, der er redegjort for i Delphi rapporten	██████████	
Det antages, at ansøgers antagelse om 4.597,5 timers hjælp er korrekt	██████████	
Det antages, at det er 25% af arbejdstiden (udover seks ugers ferie), der benyttes til ikke-patientrelaterede opgaver, pauser og anden fravær end ferie for handicapmedhjælper	██████████	



Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Det antages, at dødeligheden er tre gange større for patienter i PND IV stadiet i forhold til de andre PND stadier	██████████
Ændring af patientomkostninger for levertransplantation (- 50%)	██████████
Ændring af fordeling af andel i vægtgrupperne: 100 % i vægtklasse 67-99 kg	██████████
Inkludering af pårørendes tid i patientomkostninger (0%)	██████████



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at patisiran vil blive anbefalet som standardbehandling. Medicinrådet ser derfor på to scenarier:

- Patisiran bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Patisiran bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer patientantallet på baggrund af Medicinrådets protokol for patisiran (12), der angiver, at der er 3 patienter, men at flere kan blive identificeret. Ansøger antager, at fire patienter på nuværende tidspunkt kandiderer til behandling med patisiran, og at incidensen efterfølgende er 2 patienter pr. år.

Ansøger antager, at 80 % vil modtage behandling med patisiran, hvis patisiran anbefales, og at 0 % vil modtage behandling med patisiran, hvis lægemidlet ikke anbefales.

Tabel 19 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for det kliniske spørgsmål

Tabel 19: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Patisiran	3	2	2	2	2
Placebo	1	0	0	0	0
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Patisiran	0	0	0	0	0
Placebo	4	2	2	2	2

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet har jævnfør metodevejledningen fjernet omkostninger til hjælp i hjemmet og special housing, da der er tale om kommunaleomkostninger.



4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet estimerer, at anbefaling af patisiran vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK i år 1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultaterne er estimeret på baggrund af antal gennemsnitlige patienter pr. år som ses i Tabel 20. Antal patienter i behandling pr. år, er estimeret på baggrund af både incidensen og prævalensen af patienterne der er startet i behandling tidligere år. Patienterne kan henover tidsperioden på de 5 år i budgetkonsekvenserne være i forskellige stadier af sygdomsprogression, som er forbundet med forskellige omkostninger.

Tabel 20: Gennemsnitligt antal patienter i behandling med patisiran i budgetkonsekvensanalysen de første 5 år ved anbefaling.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Total pr. år	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Resultatet af sekretariatets budgetkonsekvensanalyse er præsenteret i Tabel 21.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 21,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 21: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio., DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Behandling med patisiran er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er især drevet af lægemiddelomkostningerne for patisiran. Derudover drives de inkrementelle omkostninger af administration og ressourceomkostninger for de sene PND-stadier. Det er især omkostninger til hjælp i hjemmet for patienter i PND IV stadiet, der driver de høje omkostninger for placebo. Baseret på modellen er der nemlig en langt større andel af patienter, der vil være længe i PND IV stadiet, hvis de får placebo sammenlignet med patisiran.

5.1 Usikkerheder

hATTR er en kompliceret sygdom, og modellen afspejler de komplikationer og forskellige stadier, patienten kan befinde sig i, herunder både PND-stadie og biomarkøren forbundet med hjertesvigt (NT-proBNP). Den komplicerede model giver en strukturel usikkerhed. Her spiller blandt andet NT-proBNP ind, da det i modellen er med til at drive sygdomsprogression og død og omkostningerne forbundet hertil. Der er i den kliniske vurdering af lægemidlet ikke taget hensyn til biomarkøren NT-proBNP, som i denne model er en afgørende parameter. Der er stor usikkerhed ved HR-værdierne for død mellem stadierne af NT-proBNP, progressionen af sygdommen baseret på NT-proBNP og de omkostninger, der er forbundet med at være i de to NT-proBNP stadier. Ansøger har forsøgt at vise betydningen af dette.

Det er stor usikkerhed ved andelen af levertransplanterede patienter, og hvordan disse vil klare sig efterfølgende ved behandling med patisiran. Det har lille betydning for analysens resultat.

Der er ligeledes stor usikkerhed omkring dødeligheden i PND IV stadiet. Fagudvalget har vurderet, at ansøgers antagelse om ens dødelighed i PND stadierne ikke er realistisk. Der er dog ligeledes stor usikkerhed omkring antagelsen om dobbelt så høj dødelighed for patienter i dette stadie i forhold til de andre PND stadier, som i stedet er benyttet i sekretariatets hovedanalyse. Det er muligt, at dødeligheden reelt er endnu højere i dette sidste sygdomsstadie. Selv når der i sekretariatet hovedanalyse lægges en dobbelt så høj dødelighed ind i PND IV, viser ansøgers model, at 17% af patienterne i placeboarmen er i live efter 20 år. Kombineret med meget høje omkostninger til pleje af patienterne i dette stadie har antagelse vedr. dødelighed i PND IV stadiet således stor betydning for de inkrementelle omkostninger pr. patient.

Der er usikkerhed forbundet med patienternes legemsvægt. Fagudvalget har vurderet, at flere kunne veje mere end den gennemsnitlige vægtfordeling i studiet. Da dosis er vægtbaseret har patienternes vægt meget stor betydning på resultatet, og de inkrementelle omkostninger stiger 50 %, hvis alle patienter vejer mellem 67-99 kg.



Det er usikkert, hvor ofte en patient vil følges med en pårørende til behandlingerne på hospitalerne. Usikkerheden er belyst ved ikke at inkludere pårørendes tid, som resulterer i en stigning på ca. 500.000 DKK i de inkrementelle omkostninger pr. patient.

Det er usikkert, hvor meget hjælp patienter i PND stadie IV vil have brug for i hjemmet. Fagudvalget har ikke et sikkert estimat for, hvor meget hjælp patienter i PND IV stadiet vil modtage. De vurderer, at en halvering af ansøgers antagelse er et mere realistisk bud. Som følsomhedsanalyserne viser er de inkrementielle omkostninger meget følsomme overfor netop denne antagelse, og antagelsen har dermed stor betydning for de inkrementelle omkostninger pr. patient.



6. Referencer

1. Hietaharju AJ, Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, et al. Screening for Fabry disease and hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small fiber and mixed neuropathy. *Mol Genet Metab.* 2019;126(2):S72–3.
2. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):11–21.
3. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol.* 2020 Mar 5;267(3):703–12.
4. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *transplantation.* 2015;99(9):1847–54.
5. Kristen A V., Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis – Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). Gomes A V, Ed PLoS One [Internet]. 2017;12(4).
6. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Hear J.* 2018;39(30):2799–806.
7. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology.* 15AD;85(8):675–82.
8. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY 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 Hear J.* 2012;164(2):222–8.
9. Arocho R, Angarita AL, Horscroft J. 2030 : hATTR Amyloidosis Delphi Panel Report. 2018.
10. Folkhälsomyndigheten. Hepatit B-vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram: Hälsoekonomisk utvärdering. 2016.
11. Jeff Round1 LJ and SM. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. 2015.
12. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af patisiran til behandling af arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2. *Medicinraadet.dk.* 2020.



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 20 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	Patisiran	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	5.721.297	20.977.440	-15.256.144
Bivirkninger	26.459	74.516	-48.057
Patientomkostninger	3.485.574	7.096.987	-3.611.413
Levertransplantation	185.048	37.072	147.976
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af patisiran vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 23.

Tabel 23: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Amgros I/S
 Dampfærgevej 22
 2100 København Ø
 Danmark
 T +45 88713000
 F +45 88713008
 Medicin@amgros.dk
 www.amgros.dk

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	18. november 2020
Leverandør	Alnylam Pharmaceuticals
Lægemiddel	Patisiran (Onpattro)
EMA-indikation	Patisiran er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2.

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på patisiran:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Patisiran	2 mg/mL	5 mL	68.659,00		

Aftalen vil løbe indtil 31.03.2022. Det er dog planen at publicere et udbud for alle 3 lægemidler, når de alle er blevet vurderet i medicinrådet.

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Leverandøren lægger vægt på, at lægemidlet har fået **stor klinisk** merværdi.

[Redacted text block]

- I Sverige er patisiran og inotersen vurderet ligeværdige¹. I Sverige blev patisiran først anbefalet da leverandøren kom med et pristilbud på niveau med konkurrenten.

Konklusion

Amgros vurderer, at vi har fået den bedst mulige pris på patisiran.

[Redacted text block]

Relation til markedet

Markedsvilkår og konkurrence

To andre lægemidler behandles pt. i Medicinrådet til samme indikation; inotersen og tafamidis. Patisiran er altså først på markedet. Som beskrevet i protokollerne for patisiran, inotersen og tafamidis til hATTR-PN vil fagudvalget og sekretariatet foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler.

[Redacted text block]

Lægemiddelpriser for patisiran, inotersen og tafamidis

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Mg/dosis	Frekvens	Antal doser per 51 uger	AIP per pakning	SAIP per pakning	Lægemiddel omkostning for 51 uger
Patisiran (vægt < 66,7 kg)	2 mg/mL	5 mL	0,3 mg/kg	Hver 3. uge	17	68.659,00	[Redacted]	[Redacted]
Patisiran (vægt > 66,7 kg)	2 mg/ml	5 ml	0,3 mg/kg	Hver 3. uge	17	68.659,00	[Redacted]	[Redacted]
Inotersen	284 mg	4 stk.	284 mg	Hver uge	51	179.313,92	179.313,92	2.286.240
Tafamidis	20 mg	30 stk.	20 mg	Dagligt	357	78.331,00	[Redacted]	[Redacted]

Patientens vægt = 66,7 kg svarende til 2 pakninger.

Der er endnu ikke forhandlet priser på inotersen, hvorfor beregningerne for dette lægemiddel er baseret på AIP.

Lægemiddelomkostningerne i tabellen ovenfor er udelukkende baseret på indkøb af lægemidlerne, og tager ikke højde for forskelle i administrationsformen mellem fx patisiran (intravenøs) og inotersen (subkutan).

¹ [https://janusinfo.se/download/18.366e9337170f390dd5812b6b/1584696011008/Tegsedi-\(inotersen\)-och-Onpattro-\(patisiran\)-200320.pdf](https://janusinfo.se/download/18.366e9337170f390dd5812b6b/1584696011008/Tegsedi-(inotersen)-och-Onpattro-(patisiran)-200320.pdf)

Perspektiv til andre lande

- I Sverige er patisiran og inotersen vurderet ligeværdige, og begge lægemidler anbefales til standardbehandling jf. opsatte kriterier².
- Norge er stadig i gang med deres metodevurdering af patisiran.
- I England er patisiran anbefalet til indikationen³.

² [https://janusinfo.se/download/18.366e9337170f390dd5812b6b/1584696011008/Tegsedil-\(inotersen\)-och-Onpattro-\(patisiran\)-200320.pdf](https://janusinfo.se/download/18.366e9337170f390dd5812b6b/1584696011008/Tegsedil-(inotersen)-och-Onpattro-(patisiran)-200320.pdf)

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/chapter/1-Recommendations>

Fra: [Gertruud Haitzma](#)
Til: [Ehm Andersson Galijatovic](#); [Kimie Jensen](#)
Cc: [Louise Greve Dal](#); [Karen Kleberg Hansen](#); [Camilla Nybo Holmberg](#); [Jan Westerblad](#); [EUCanMarketAccess](#); [Andreas Pagh](#); [Asger Lindvig](#)
Emne: RE: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for patisiran
Dato: 16. juni 2020 16:52:46
Vedhæftede filer: [image001.png](#)
[image002.png](#)
[EAN-2020_Pati-Global-OLE.pdf](#)

Dear Ehm,

Thank you again for sending the preliminary assessment reports for Onpattro.

I can confirm that we do not have any comments. For your information, I have attached the recent poster presentation of the 24 months follow up data from the global open label extension study, which reconfirms long term safety and efficacy of patisiran and may be useful to you and your team.

Many thanks again and we are looking forward to receiving the final assessment reports.

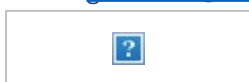
Best wishes,
Gertruud

Gertruud Haitzma

Senior Manager | Market Access & Policy, Europe/Canada/MEA (CEMEA)

Cross Towers, 20th Floor
Antonio Vivaldistraat 150 | 1083 HP | Amsterdam | The Netherlands

Mobile: +31 646128804
Email: ghaitsma@alnylam.com



From: Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>
Sent: vrijdag 5 juni 2020 13:27
To: Kimie Jensen <kjensen@alnylam.com>; Gertruud Haitzma <ghaitsma@alnylam.com>
Cc: Louise Greve Dal <LGD@medicinraadet.dk>; Karen Kleberg Hansen <kkh@medicinraadet.dk>; Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>; Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>; Jan Westerblad <jwesterblad@alnylam.com>; EUCanMarketAccess <EUCanMarketAccess@alnylam.com>; Andreas Pagh <ap@nordichta.dk>; Asger Lindvig <al@nordichta.dk>
Subject: [External] Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk

afrapportering for patisiran

Kære Gertruud og Kimie,

Sekretariatet fremsender hermed udkast til Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for patisiran til hATTR-PN.

Medicinrådet drøfter vurderingen af lægemidlets værdi og modelantagelserne for den sundhedsøkonomiske afrapportering den 17.juni. I får besked fra sekretariat, hvis Rådet har ændringer til vurderingen udarbejdet af fagudvalget.

I har i alt 20 dage til at sende eventuelle bemærkninger til kategoriseringen af lægemidlets værdi og den sundhedsøkonomiske afrapportering. **Jeres frist for at indgive høringssvar er derfor den 25. juni.** I er selvfølgelig velkomne til at sende eventuelle bemærkninger inden denne dato. I må også gerne meddele, hvis I ikke har kommentarer til kategoriseringen.

Vurderer sekretariatet og fagudvalget, at jeres høringssvar giver anledning til at revurdere kategoriseringen af lægemidlets værdi, skal Rådet drøfte vurderingen igen. Det vil med overvejende sandsynlighed udskyde tidspunktet for Rådets drøftelse af anbefalingen.

Jeres eventuelle høringssvar indgår i det materiale, som bliver fremlagt for Medicinrådet i forbindelse med behandlingen af anbefalingen. Jeres eventuelle høringssvar bliver offentliggjort sammen med anbefalingen.

Mvh Ehm

Med venlig hilsen

Ehm Andersson Galijatovic

Sundhedsvidenskabelig Specialkonsulent

Cand.scient, Ph.d.

+45 27 12 45 94

eag@medicinraadet.dk

Medicinrådet

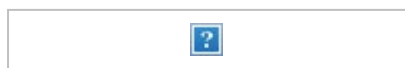
Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



[Medicinrådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

The Danish Medicines Council
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
DK-2100 Copenhagen

2nd September 2020

To: Dr. Steen Werner Hansen and Dr. Jørgen Schøler Kristensen

Dear Chairmen of the Danish Medicines Council,

Alnylam wishes to thank the DMC for their ongoing evaluation of our submission for Onpattro[®] (patisiran).

The DMC decision meeting for Onpattro[®] for hATTR amyloidosis was set to be on 26th August 2020. However, on the 26th of August Alnylam received a notice that the decision had been postponed to the next DMC meeting scheduled for 23rd September 2020.

Alnylam is very disappointed to receive this news since the assessment process has already been extraordinarily long; much longer than is normally accepted by the DMC.

Alnylam submitted the preliminary application in May 2019; it was not until 28th January 2020, approximately 8 months after submission, that DMC sent the protocol to the company. Alnylam then submitted the final application in March 2020; the application was accepted by DMC on 1st April 2020. Taking into account the postponed decision meeting, total assessment time will be almost 6 months which is double the standard DMC assessment time of 12 weeks (3 months). Total processing time since Alnylam submitted the preliminary application will be close to 15 months if a decision is made at the next DMC meeting. Most of this time (around 13 months) has been DMC processing time.

Alnylam understands that it was difficult to appoint an expert committee for this disease area and acknowledges the importance of appointing the right experts. However, even taking this into account, the time taken to reach a final decision has been disappointingly long especially when compared to DMC's target timelines.

We, at Alnylam, fear that these delays will lead to an unacceptable degree of disease progression, resulting in increasing disability and worsening of debilitating symptoms among Danish patients with hATTR amyloidosis, thereby placing them at a significant disadvantage relative to other European patients living with this condition.

Considering that Onpattro[®] was assessed by the DMC to have a Major Benefit, i.e. the best possible outcome in the clinical assessment, Alnylam hopes that a decision will be made at the next DMC meeting on September 23rd that will enable eligible Danish patients with hATTR, currently lacking effective treatment options, to have access to this innovative and effective treatment.

If you require any further clarification or information that will help to ensure a decision can be made on September 23rd, please do not hesitate to let me know.

Best wishes,



Jan Westerblad
General Manager, Nordic Region
Alnylam Pharmaceuticals AB

Jan Westerblad
Alnylam Pharmaceuticals AB

Dato 15th. September 2020
Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk
www.medicinraadet.dk

Assessment of patisiran in the Danish Medicines Council

Dear Jan Westerblad

Thank you for your inquiry.

We regret that the Danish Medicines Council's assessment of patisiran has taken so long. As you yourself point out, it took a very long time to set up an expert committee. In particular, it was difficult to appoint neurologists, which was a prerequisite for the expert committee to be able to assess your medicine.

The delay in the actual assessment of patisiran, after receiving your final application, is largely related to the closure in connection with the corona epidemic, as we had to cancel a planned meeting in the expert committee early March 2020, as Danish clinicians for a period could not spare time for anything else than clinical work. It was possible to have the meeting in the expert committee at the end of May 2020. The assessment report was approved at the Council meeting on 17th June 2020, and the Council's discussion regarding the recommendation could therefore take place after the summer holidays at the meeting on 26th August 2020.

The postponement of the decision to the Council meeting in September is [REDACTED]

The Council needed a further discussion and therefore had to postpone the decision to the next meeting.

In the context of the further examinations of the model initiated by the Secretariat in the light of the discussion at the last Council meeting, we have [REDACTED]

[REDACTED] The Secretariat will therefore update the health economic report. You will receive it for a consultation as soon as possible, and the consultation will last until 21th September 2020. The Council still expects to be able to decide whether patisiran should be recommended at the Council meeting on 23th September 2020.

Med venlig hilsen

Steen Werner Hansen and Jørgen Schøler Kristensen

Chairmen of the Danish Medicines Council

The Danish Medicines Council
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
DK-2100 Copenhagen

21st September 2020

To: Dr. Steen Werner Hansen and Dr. Jørgen Schøler Kristensen

Dear Chairmen of the Danish Medicines Council,

Thank you for your response to our letter regarding the ongoing evaluation of our submission for Onpattro® (patisiran). We appreciate your explanation of the reasons behind the postponement and understand that there are unforeseen circumstances out of your hands. We also like to thank the DMC secretariat for taking the time to have a call us with us on Friday, 18th September to discuss our serious concerns about the assessment procedure in general, including the last minute changes that were made to the health economic assessment report. As discussed on our call, we request that the DMC not approve the updated health economic assessment report; instead, we believe that the DMC should instead revert to the initial base case that was approved by the DMC, the Expert Committee and Alnylam for decision making, for the reasons further outlined in this letter.

In summary, Alnylam has the following serious concerns:

- It is unprecedented and unjustified to make amendments to a health economic model that has been rigorously assessed and discussed by all parties involved (DMC, Expert Committee and Alnylam) and approved at the DMC meeting of June 17th, 2020.
- The last-minute amendments to the health economic model are made without any evidence to support these assumptions and do not rely on any of the published literature.
- Technically, the adjustments are not modelled in a transparent, reproducible way which is not in keeping with evidence-based, best practice in health economics modelling.
- Decision making based on an adjusted health economic model would set a detrimental precedent that will negatively impact open and transparent negotiations with innovative pharmaceutical companies in the future.
- Further procedural delays are unacceptable for the few patients in Denmark who cannot receive treatment with ONPATTRO®, despite being available in many European countries.

Procedural concerns

First, we have difficulty understanding the procedure around this assessment and why concerns regarding our assumptions are only being raised at this late point in the process. We also note that there were many opportunities for the DMC to raise any potential concerns around the data sources or assumptions being used in the ONPATTRO submission. These assumptions were never challenged during the initial assessment.

Procedurally, we believe that this practice diverges from your official methods guidelines and this would be the first example of a double assessment report process. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Evidence-based concerns

Second, we would like to address the point raised in the uncertainties in our health economic model. As we are sure you can appreciate, economic models always rely on important assumptions and estimates. In the context of our submission, we have made these assumptions based on the best available evidence in this rare disease. We conducted a systematic literature review to gather the best available published data on these estimates.

[REDACTED]

[REDACTED]

Your updated base case assumes [REDACTED] and what has been accepted by NICE, and we find it difficult to understand the rationale behind this low estimate, considering that [REDACTED]

Based on our review of the updated assessment report, the changes that have been made in the economic model do not seem to meet the same high evidence standards as the assumptions which were used in our submission. Notably, the clinical expert committee itself has stressed that there are significant uncertainties around the changes that have been made by the Council and many of the changes may be merely guesses.

Conclusion

Alnylam therefore requests that the DMC reverts back to the initial base case that was agreed to during the DMC meeting at June 17th, 2020. The set of assumptions from this initial base case are the



most appropriate for DMC decision-making, as these assumptions are better supported from the evidence base and were agreed to through consensus with Alnylam, the DMC, and the Expert Committee. Proceeding with a different base case would set a detrimental precedent that will negatively impact open and transparent negotiations with innovative pharmaceutical companies in the future.

We look forward to hearing the DMC's recommendation on ONPATTRO® after the Council's meeting on September 23rd.

Best wishes,

A handwritten signature in black ink that reads "Jan Westerblad". The signature is written in a cursive, flowing style.

Jan Westerblad
General Manager, Nordic Region
Alnylam Pharmaceuticals AB

Alnylam Pharmaceuticals

Jan Westerblad

Dato 29. september 2020

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk
www.medicinraadet.dk

The Danish Medicines Councils assessment of patisiran

Dear Jan Westerblad

Thank you for your response to our consultation on the updated health economic model. We must, of course, regret that the changes in the health economic analysis were introduced so late, and after the Danish Medicines Council had approved an earlier version. No matter how late in a planned process, we become aware of significant problems with an assessment, we will have to make the changes that are needed for proper decision making.

[REDACTED]

Therefore, in our discussion of patisiran on the meeting on 23th September 2020 the Council has based their discussion on the updated health economic analysis prepared by the Secretariat.

The Council is aware that it is difficult to find evidence for the assumptions built into the health economic model. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] On the same note, the Council cannot accept a model where [REDACTED] the literature and by the expert committee.

It is, of course, unfortunate that due to [REDACTED] the model had to be adjusted in a pragmatic manner, but here it has been more important for the Council that the model reflects a [REDACTED]

In relation to determining the [REDACTED] the expert committee has a different estimate than Alnylam Pharmaceuticals. [REDACTED]

[REDACTED] The Medical Council acknowledge that [REDACTED] and that it can be difficult to estimate as well as it may vary between countries. The Council has been presented for the sensitivity analysis where the [REDACTED] from Alnylam Pharmaceuticals is included. The Council is aware that the [REDACTED] and probably is somewhere between Alnylams estimate and the estimate from the expert committee.

In addition, you are very welcome to elaborate on why you choose to [REDACTED]
[REDACTED]

Due to the update of the health economical model, we acknowledge [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Med venlig hilsen

Jørgen Schøler Kristensen og Steen Werner Hansen

Chairmen of the Danish Medicines Council

CONFIDENTIAL

VIA EMAIL

5th October 2020

To the DMC Council and Secretariat,

Thank you for your letter dated 29 September 2020 in response to our consultation letter on the updated health economic model. [REDACTED]

However, [REDACTED] come to an agreement on the most appropriate base case settings of the health economic model. Therefore, in this letter we would like to present the parameters and rationale for a new model base case and additional scenario analyses that we believe are based on the most realistic and evidence-based assumptions available. and, to the extent possible, evidence-based assumptions. We will discuss the following model input parameters in more detail, as these have changed since we originally submitted the health economic model and technical report: [REDACTED]

i. [REDACTED]

ii. [REDACTED]

[REDACTED]

iii. [REDACTED]

[REDACTED]

iv. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] We hope this clarifies why both NICE and the Evidence Review Group both accepted this assumption during their appraisal of ONPATTRO.

We should also note that this estimate is informed, in part, by a recent NICE appraisal [REDACTED]

[REDACTED]

Based on the DMC's acknowledgement that there is uncertainty between the DMC's assumption and Alnylam's assumption, we have conducted a scenario analysis using the midpoint between Alnylam's assumption and the DMC's assumption to illustrate the effect of this input parameter on the base case estimate.

Alnylam's new base case analysis 5th October 2020

As mentioned previously, base case, that is based on the most realistic and evidence-based assumptions available. In Table 1, we have summarized Alnylam's new base case dated 5th October 2020 ; the initial base case approved on June 17th, 2020 and the DMC adjusted base case dated September 23rd.

Table 1 Onpattro cost per patient (CPP) model results; Initial base case, DMC adjusted base case, Alnylam's new base case

	Onpattro	BSC	Inc costs
Initial base case			
Onpattro			
BSC			
Inc costs			
DMC adjusted base case			
Onpattro			
BSC			
Inc costs			
Alnylam's new base case			
Onpattro			
BSC			
Inc costs			

In addition to the Alnylam's new base case and to further assess we also present two additional scenario analyses in which these input parameters are varied from the new base case:

Table 2 Scenario analysis varying

	Onpattro	BSC	Inc costs
Scenario 1			
Onpattro			
BSC			
Inc costs			
Scenario 2			
Onpattro			
BSC			
Inc costs			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

In our opinion, Anylam's new base case includes the most realistic set of assumptions [REDACTED] [REDACTED] for the reasons described above in this letter. We would welcome a call with the health economist from the DMC secretariat to further clarify the new base case [REDACTED]

With kind regards,

Jan Westerblad
Jan Westerblad

General Manager, Nordic Region
Anylam Pharmaceuticals AB

Alnylam Pharmaceuticals

Jan Westerblad

October 8, 2020

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø

The Danish Medicines Council - assessment of patisiran

Dear Jan Westerblad

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Thank you for your letter dated October 5, 2020 regarding the assessment of patisiran. We appreciate that you [REDACTED].

We thank you for your additional considerations for [REDACTED]
[REDACTED]

The Danish Medicines Council is aware that there are significant uncertainties regarding the health economical model [REDACTED]

[REDACTED] In the DMC health economic report for patisiran (“afrapportering” - sent to you September 15 2020) and at the September DMC council meeting, the council has been presented for [REDACTED]
[REDACTED]

The Secretariat have not presented [REDACTED] since in the current base-case patients on “best supportive care” [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

For the reasons described above the Secretariat will not change the current base-case. [REDACTED]
[REDACTED]

DMC

“afrapportering” sent to you September 15 2020, taking into account the uncertainties relating to the result.

Best regards on behalf of the project group in DMC Secretariat

Ehm Andersson Galijatovic

Sundhedsvidenskabelig Specialkonsulent

Cand.scient, Ph.d.

+45 27 12 45 94

eag@medicinraadet.dk

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

**Medicinrådets behandling af personoplysninger**

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Medicinrådets vurdering
af patisiran til behandling
af arvelig
transthyretinmedieret
amyloidose med
polyneuropati, stadie 1
og 2

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 22. juni 2020

Dokumentnummer 78604

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose.....	5
3.2	Patisiran.....	7
3.3	Nuværende behandling	8
4	Metode	8
5	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	21
6	Andre overvejelser	22
6.1	Opdeling i stadie 1 og stadie 2.....	22
6.2	Kardiomyopati	22
6.3	Opstart og seponering	22
6.3.1	Opstart	22
6.3.2	Seponering.....	23
6.4	Sammenligning af eksisterende lægemidler.....	23
7	Relation til behandlingsvejledning.....	23
8	Referencer.....	24
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	25
10	Versionslog	26
11	Bilag 1 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis..	27
12	Bilag 2: Evidensens kvalitet.....	28
12.1	Cochrane, Risk of Bias.....	28
12.2	GRADE-profil.....	29

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at patisiran til arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 eller 2 giver en stor merværdi sammenlignet med placebo.

Vurderingen er baseret på evidens af moderat kvalitet.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

Ala:	Alanine
ATTRwt:	Vildtype transthyretinmedieret amyloidose
CI:	Konfidensinterval
DNA:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FAC:	<i>Familial Amyloid Cardiomyopathy</i>
FAP:	<i>Familial Amyloid Polyneuropathy</i>
Gly:	Glycine
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
hATTR:	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRdb:	Hjerterytme med dybe vejrtrækninger
IRR:	Infusionsrelateret reaktion
Leu:	Leucine
Met:	Methionine
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mNIS:	modified Neurological Impairment Scale
NCS:	Nerveledningsundersøgelse
OR:	<i>Odds ratio</i>
R-ODS:	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTR:	Transthyretin
Val:	Valine

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af patisiran til arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2 er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med nuværende dansk standardbehandling. Der findes endnu ingen farmakologisk standardbehandling i Danmark, hvorfor komparator i vurderingen er placebo.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Alnylam Sweden AB. Vi modtog ansøgningen den 13. februar 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af patisiran sammenlignet med placebo til patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati?

3.1 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose

Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) skyldes forandringer (mutationer) i det gen, som koder for dannelsen af proteinet transthyretin (TTR). Mutationer i TTR-genet fører til en destabilisering af TTR-tetramerdannelsen og dermed fejl i foldningen af proteinet. De misfoldede proteiner danner til sammen fibriller, som aflejres i forskelligt væv, herunder det perifere og centrale nervesystem, hjertet, mave-tarm-systemet, nyrerne og øjnene. Resultatet er celle- og organskade med dertilhørende kliniske symptomer. Selvom genmutationen er medfødt, giver aflejringen af amyloid typisk først symptomer i voksenalderen. Der er set ~150 forskellige mutationer på verdensplan, som kan forårsage sygdommen. hATTR nedarves autosomal dominant, men ikke alle med en mutation vil udvikle tegn på sygdom (nedsat penetrans). Symptomdebut er varierende og kan være fra 25-70 år afhængig af mutationstypen, men kan også variere indenfor samme mutation [1]. De forskellige mutationer er associeret med et spektrum af symptomer. Man har traditionelt opdelt sygdommen i to typer: én type der hyppigst rammer nervebaner og medfører kronisk nervepåvirkning (polyneuropati), også kaldet TTR-FAP (TTR *familial amyloid polyneuropathy*), og en anden type der hyppigst rammer hjertet og medfører kardiomyopati, herunder forstørret hjerte og hjertesvigt, også kaldet TTR-FAC (TTR *familial amyloid cardiomyopathy*). Over årene har en øget forståelse af sygdommen medført, at man nu refererer til én arvelig sygdom med et spektrum af symptomer, idet mange patienter oplever symptomer fra flere organsystemer [2].

Symptomer

Neurologiske symptomer på sygdommen opstår som følge af skade på sensoriske, motoriske og autonome nervefibre, som forværres over tid. Ved skade på de små sensoriske nervefibre klager patienterne klassisk over positive symptomer med brændende, svidende smerter i hænder og fødder eller negative symptomer med tab af sensoriske modaliteter. Ved den kliniske undersøgelse vil man enten finde nedsat sensibilitet for varme/kulde, stik og let berøring eller øget smerte (allodyni eller hyperalgesi) til tryk, stik, varme eller kulde. De sensoriske forstyrrelser kan øge risiko for brand- og ledskeer samt give udtalt dårlig balance. Skader på de små autonome nervefibre kan medføre neurogen ortostatisk hypotension, dvs. at patienten oplever mærkbare blodtryksfald ved overgang fra liggende/siddende til stående stilling. Dette kan medføre svaghed, kvalme, hovedpine, svimmelhed, sløret syn, slaphed, rystelse, hjertebanken og svækket kognition ved stillingsændring fra liggende til stående stilling. Ved moderat til svær autonom dysfunktion vil patienten besvime i stående stilling, og svimmelhed kan være udtalt i en sådan grad, at patienten ikke kan mobiliseres. Påvirkning af det autonome nervesystem kan i disse patienter også føre til forstoppelse, diarré, impotens, inkontinens, nyreproblemer og ufrivilligt væggtab. Ved involvering af det enteriske nervesystem ses malnutrition. Den autonome dysfunktion er korreleret med øget morbiditet og mortalitet. Motorisk påvirkning

(påvirkning af store nervefibre) kan medføre tab af muskelkraft i arme og ben, som medfører nedsat gangfunktion og reduceret evne til at klare daglige aktiviteter pga. nedsat kraft.

Amyloid aflejringer i hjertet fører til fortykkelse af ventrikelvægge og kardiomyopati, som kan føre til hjertesvigt og tidlig død [3,4].

Sygdommens fremadskridende natur og alvorlige symptomer medfører tiltagende nedsat funktion og livskvalitet samt forkortet levetid. Ifølge den foreløbige ansøgning for patisiran går patienter ofte 2-3 år fra første symptomer, til diagnosen stilles. Den mediane overlevelse er herefter 4,7 år for de, der præsenterer sig med polyneuropati, og 3,4 år for de der diagnosticeres med kardiomyopati [3]. Indenfor overlevelse og symptomer er der betydelig forskel mellem patienter med forskellige mutationer, og også indenfor samme mutation kan der være forskelligheder.

Stadieinddeling

Patienter kan inddeles i Familial Amyloid Polyneuropati (FAP)-stadier, ud fra hvor fremskreden sygdommen er. Patienter i FAP-stadie 0 udviser ingen symptomer på sygdom. Ved FAP-stadie 1 (mild) har patienten symptomer, men er i stand til at gå og klare sig selv. Patienter med FAP-stadie 2 (moderat) er i stand til at bevæge sig rundt med assistance. Ved FAP-stadie 3 (svær) er patienten sengeliggende eller har behov for kørestol [4]. Stadietinddeling kan også foretages via polyneuropathy disability (PND)-score, hvor PND-I til IIIb svarer til FAP1-2, mens PND-IV svarer til FAP-3.

I Danmark anvendes aktuelt ikke denne stadietinddeling.

hATTR i Danmark

Fagudvalget beskriver, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. ■■■■■ har early onset p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og ■■■■■ p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, hvoraf den ene er levertransplanteret. Sygdommen viser sig ved disse mutationer ved perifer polyneuropati og neurogen autonom dysfunktion. Alle polyneuropati patienter i ■■■■■, som ved screening samtidigt har tegn på neurogen autonom dysfunktion (N = 100), vil i protokolleret forsøg blive gentestet for TTR-FAP. Forsøget forventes opstart august 2020. I alt 35 patienter ■■■■■ har p.Leu131Met (også kaldet L111M)-mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati. Disse patienter vil i protokolleret forsøg med opstart September 2020 blive undersøgt for samtidig involvering af de perifere små og store nervefibre. En andel af disse patienter har fået kombineret hjerte- og levertransplantation (~6) eller isoleret levertransplantation (~14). En mindre andel ■■■■■ af danske patienter er opstartet behandling med lægemidlet tafamidis.

Antallet af patienter, som kan være kandidater til behandling med nyere lægemidler indenfor indikationen polyneuropati, er usikkert og afhænger af, hvor mange patienter der findes ved screening af polyneuropati patienter i ■■■■■, og hvor mange med p.Leu131Met-mutationen, der har neurologiske symptomer svarende til FAP-stadie 1 eller 2. Fagudvalget vurderer, at behandlende læger og patienter ønsker at udrede en betydelig andel patienter med kardiomyopati for eventuel neuropati med henblik på at opstarte behandling med et virksomt lægemiddel, hvis ikke deres sygdom er i bero, f.eks. pga. levertransplantation.

Øget fokus på sygdommen pga. nye behandlingsalternativer og genetisk screening af mulige patienter kan medføre øget opsporing og dermed øget incidens. Fagudvalget estimerer, at man måske vil finde én familie mere pr. år ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Dog fandtes ingen nye patienter med hATTR i et nordisk studie ved screening af 155 patienter med idiopatisk

småfiberneuropati eller blandet neuropati [5]. Disse patienter havde dog ikke tegn på neurogen autonom dysfunktion.

Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.

Diagnosticering

Diagnosen hATTR-amyloidose stilles på baggrund af DNA-analyse, der viser mutation i TTR-genet. Grundet nedsat penetrans er en positiv gentest ikke ensbetydende med aktiv behandlingskrævende sygdom. Patienter følges på specialafdeling af neurologer for en vurdering af, om patienten har aktiv sygdom. Der laves ved denne vurdering undersøgelser til påvisning af småfiberpolyneuropati, storfiberpolyneuropati og generaliseret autonom dysfunktion. Hermed kan den behandlende læge opfange en evt. udvikling i neuropatien. Når der er aktiv sygdom, kan lægen evt. opstarte behandling. Aktiv sygdom defineres ved karakteristiske kliniske symptomer på hATTR, som beskrevet i afsnittet *symptomer* ovenfor, samt fund af amyloidaflejringer i hudbiopsi, fedtaspirat eller hjertebiopsi. Ved verificering af amyloidaflejringer ved 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid skintigrafi skal man udelukke primær amyloidose [4]. Småfiberpolyneuropati diagnosticeres ved kliniske symptomer på længdefhængig polyneuropati og to abnorme af følgende tre: Hudbiopsi (intraepidermal nerve fibre density), svedtest (quantitative sudomotor axon reflex test) og quantitative sensorisk test. Neurogen autonom dysfunktion kan diagnosticeres ved vippelejetest, Valsalva-test og dyb respiration for at vurdere det sympatiske og parasympatiske nervesystem. Skader på de store nervefibre diagnosticeres ved elektroneuronografi (se Bilag 1 for en beskrivelse af hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis).

3.2 Patisiran

Patisiran er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR-amyloidose) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. Patisiran er godkendt af EMA i 2018. Patisiran er en dobbeltstrenget lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' untranslatedede region af alle muterede og vildtype TTR mRNA. Patisiran er formuleret som lipidnanopartikler med henblik på at levere siRNA til hepatocytter, hovedkilden til TTR-protein i kredsløbet. Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi) forårsager patisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i serum. Patisiran forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [3].

Dosering

Den anbefalede dosis af patisiran er 300 mikrogram pr. kg legemsvægt administreret via intravenøs (i.v.) infusion hver 3. uge. Dosis er baseret på faktisk legemsvægt. For patienter, som vejer ≥ 100 kg, er den maksimale anbefalede dosis 30 mg. Et dagligt tilskud af 2.500 IE vitamin A anbefales til patienter, som behandles med patisiran.

Alle patienter skal gives præmedicinering inden administration af patisiran for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er). Hver af de følgende lægemidler skal gives på dagen for infusion af patisiran mindst 60 minutter inden start af infusion:

- Intravenøst kortikosteroid (dexamethason 10 mg eller tilsvarende)
- Oral paracetamol (500 mg)
- Intravenøs H1-blokker (diphenhydramin 50 mg eller tilsvarende)
- Intravenøs H2-blokker (ranitidin 50 mg eller tilsvarende)

For præmedikamenter, som ikke er tilgængelige eller ikke tolereres intravenøst, kan ækvivalenter gives oralt. Hvis det er klinisk indiceret, kan kortikosteroid nedtrappes i trin på maks. 2,5 mg til en minimumsdosis på 5 mg dexamethason (i.v.) eller tilsvarende. Patienten skal gives mindst 3 konsekutive i.v.-infusioner med patisiran uden at have haft en IRR, før præmedikation med kortikosteroid kan reduceres. Der kan gives flere eller højere doser af et eller flere præmedikamenter for at reducere risikoen for IRR'er, hvis nødvendigt [3].

3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af hATTR-amyloidose i Danmark har hidtil primært bestået af lindring af symptomer fra de påvirkede organer. Herunder kan nævnes behandling af neuropatiske smerter, forebyggelse af hjertesvigt, konservativ og medicinsk behandling af neurogen ortostatisk hypotension, behandling for forstoppelse og/eller diarré og erektil dysfunktion og regelmæssig fysioterapi.

Herudover kan hATTR behandles med levertransplantation, hvis der findes en egnet donor, og patienten vurderes at være egnet til at gennemgå denne procedure. Transplantation af en rask lever medfører, at der ikke længere produceres mutant TTR fra leveren, og aflejringen af fibriller reduceres. I nogle tilfælde kan den påbegyndte aflejring af fibriller dog medføre, at selv vildtype TTR produceret af den raske lever fortsat aflejres med progressiv sygdom til følge [6]. Dannelsen af fibriller i plexus choroideus og retina vil fortsætte. En levertransplantation er et invasivt indgreb, der i sig selv er forbundet med risiko for død og følgesygdomme af den medicin, der gives i forbindelse med transplantationen. Fagudvalget vurderer, at 5-årsoverlevelsen efter transplantation er ca. 85 %, og for hovedparten af patienterne opnås derefter en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningens. Levertransplantation standser oftest progression i sygdommen, men remission af symptomer er sjælden.

Tre lægemidler, patisiran, inotersen og tafamidis er godkendt af EMA til patienter med hATTR-amyloidose med polyneuropati. Disse lægemidler sigter mod at bremse sygdomsudviklingen, så patienten kan bevare sin funktion, og livskvalitet og levetiden evt. kan forlænges. For disse behandlinger gælder det, at jo tidligere man starter behandling, jo mere funktion og livskvalitet forventes at kunne bibeholdes.

Tafamidis er godkendt i 2011 til behandling af hATTR-amyloidose hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning. Tafamidis er endnu ikke vurderet af Medicinrådet. Medicinrådet tager en vurdering af tafamidis op af egen drift sideløbende med vurderingen af patisiran. Tafamidis virker på proteinniveau ved at stabilisere TTR tetramer-formationen og hæmmer derved formationen af amyloide fragmenter. Derfor forventes tafamidis at kunne bremse sygdomsudviklingen [7].

Inotersen er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med arvet transthyretin amyloidose (hATTR). Inotersen er godkendt af EMA i 2018 og behandles af Medicinrådet sideløbende med vurderingen af patisiran. Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl phosphorothioat-antisense-oligonukleotid, der hæmmer produktionen af humant transthyretin (TTR). Inotersen hæmmer ekspresionen af TTR på mRNA-niveau, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i blodet. Inotersen forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [8].

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af patisiran beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af patisiran sammenlignet med placebo til patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati?

Population

Voksne patienter med hereditær transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2.

Intervention

Patisiran i godkendte dosering.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Måleenhed	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Median	Kritisk	Dødelighed	½ år
Neurologisk funktion	mNIS+7 1) gennemsnitlig ændring 2) andel patienter der opnår en ændring på ≤ 0 point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point
	COMPASS-31	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
	mBMI	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	10%
Handikapgrad#	Rasch-built Overall Disability scale	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
Livskvalitet	Norfolk QoL-DN 1) gennemsnitlig ændring 2) andel der opnår en ændring på ≤ 0 point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point
Gangfunktion	10 meters gangtest (10-MWT)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	0,10 m/s

Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-point
---------------------	---	--------	---	-----------

*Der ønskes længst muligt opfølgningstid.

efter protokollens godkendelse blev fagudvalget opmærksomme på, at det er kritisk vigtigt at vurdere, hvordan patientens handicapgrad bliver påvirket af behandling med patisiran. Effektmålet beskrives i gennemgangen af resultaterne.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt efter litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 2 fuldtekstartikler [9,10], som rapporterer resultater fra et randomiseret fase-III studie (APOLLO-studiet). Ansøger inkluderer desuden resultater fra et ukontrolleret open-label extension studie og EPAR [3] i den endelige ansøgning.

Oplysninger om studiet fremgår af tabel 2.

Tabel 2: Oversigt over inkluderede artikler

Titel	Forfatter og publikationsår	Intervention	Komparator	Studienavn (NCT-nummer)
<i>Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis</i>	Adams et al. NEJM, 2018.			
<i>Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis.</i>	Gonález-Duarte et al. J Neurol, 2020	Patisiran	Placebo	APOLLO ALN-TTR02-004 (NCT01960348)
<i>Interim analyse publiceret i EPAR og abstract [11]</i>	Polydefkis M, et al. Tilgængelig fra: https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/06/PNS-2019_Pati-Global-OLE_FINAL3.pdf	Patisiran		ALN-TTR02-006 OLE (NCT02510261)

APOLLO

APOLLO-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie. Det inkluderer 225 voksne patienter med en dokumenteret TTR-mutation, og som er diagnosticerede med arvelig transthyretin amyloidose, polyneuropati (NIS score mellem 5 og 130) og en PND-score I-IIIb. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage enten patisiran (N = 148) eller placebo (N = 77). Randomiseringen var stratificeret efter NIS-score, V30M med tidlig debut og tidligere behandling med tetramer-stabiliserende behandling (e.g. tafamidis). Studiet har en opfølgningstid på 18 måneder. Hhv. 138 (93,2 %) i patisiranarmen og 55 (71,4 %) patienter i placeboarmen gennemførte studiet.

Studiets primære effektmål var ændring fra baseline i mNIS+7 score, som er en skala der måler neurologisk funktion, og som er tilpasset patienter med ATTR-PN. De sekundære effektmål var livskvalitet (målt ved Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy), styrke, disability (handikapgrad), ganghastighed (målt ved 10-minuters gangtest), ernæringstilstand (målt ved mBMI) og patientrapporterede autonome symptomer (målt ved COMPASS-31). Alle effektmål blev målt ved baseline, 9 og 18 måneder, på nær mBMI som blev målt hyppigere. Eksplorative effektmål inkluderede blandt andet livskvalitet (EQ-5D-5L), NIS+7 og hjertemarkører. Overlevelse var ikke et effektmål i studiet. APOLLO-studiet anvendes til at kategorisere lægemidlets værdi samt til andre overvejelser.

Overordnet set er der balance i baselinekarakteristika mellem i de to grupper. Der var defineret en kardiell subgruppe i studiet med henblik på at undersøge effekten i en subpopulation af patienter med fortykket hjertevæg (≥ 13 mm) i venstre ventrikel uden tidligere klapsygdom eller forhøjet blodtryk. Der var flere patienter fra den kardielle subpopulation i patisiranarmen (61 %) end i placeboarmen (47 %).

Fagudvalget kan ikke vurdere, om patientpopulationen generelt adskiller sig fra den danske population, da der i Danmark ikke findes mange kendte patienter med hATTR-polyneuropati.

Fagudvalget vurderer at der formentlig er tale om et repræsentativt udsnit af patienter med hATTR, i dette tilfælde hvor sygdommen i omkring halvdelen af patienter er progredieret til FAP-stadie 2.

ALN-TTR02-006-OLE

ALN-TTR02-006-OLE er et open-label extension studie, der inkluderede patienter fra APOLLO-studiet og et fase-2 studie (ALN-TTR02-003). Alle patienter blev behandlet med patisiran i ALN-TTR02-006-OLE og studiet undersøger derved længerevarende effekt og sikkerhed af patisiran. Langt størstedelen (>95%) af patienter som havde gennemført APOLLO fortsatte i ALN-TTR02-006-OLE.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger har indsendt data fra APOLLO-studiet med en opfølgningstid på 18 måneder for alle effektmål. Fagudvalget vurderer, at der for patienter med hATTR-PN i det aktive stadie af sygdommen efter 18 måneder oftest vil være sket en sygdomsprogression, som vil være klinisk betydende og invaliderende for patienternes daglige funktion og dermed også påvirke deres livskvalitet. Fagudvalget vurderer derfor, at den anvendte tidsramme er tilstrækkelig til at måle en effekt på neurologiske funktioner, handikapgrad, gangfunktion og livskvalitet. Fagudvalget vurderer ikke, at tidsrammen er tilstrækkelig til at belyse effektmålet overlevelse, idet at medianoverlevelse er mere end 18 måneder. Overlevelse er inkluderet som et kritisk effektmål, fordi det er en dødelig sygdom, og fordi det også er essentielt at sikre, at ny behandling ikke medfører øget dødelighed f.eks. pga. bivirkninger. Selvom et af målene med behandling af hATTR-PN er at øge overlevelsen er dette ikke et effektivt effektmål til at vurdere effekten af et nyt lægemiddel til hATTR-PN i et klassisk randomiseret kontrolleret studie, da den nødvendige opfølgningstid ville skulle være længere i forhold til at se den ønskede effekt af lægemidlet på neurologiske symptomer, handikapgrad og livskvalitet.

Til de binære effektmål for mNIS+7 og Norfolk-QoL har ansøger antaget, at patienter, som af forskellige årsager er stoppet behandling eller mangler data, kan betragtes som "failures". Fagudvalget accepterer ansøgers analyse, da dette stemmer overens med, at en stor del af de patienter, som stopper behandling angiver forskellige termer for sygdomsforværring som værende årsagen.

Sekretariatet har beregnet absolutte effektestimater for andel, der opnår ændring ≤ 0 i livskvalitet, og andel, der oplever ≥ 1 SAE, da disse ikke var opgjort tilstrækkeligt i ansøgningen. Disse er beregnet med udgangspunkt i RR og eventraten i placeboarmen.

Ansøger har indsendt data fra et openlabel extension-studiet (OLE) ALN-TTR02-006-OLE, som ikke er publiceret i en peer-reviewed artikel, men forefindes som abstract. Interim analyser fra dette studie er inkluderet i EPAR. Data fra ALN-TTR02-006-OLE anvendes ikke i kategorisering af lægemidlets værdi. Da fagudvalget har ønsket længst mulig opfølgningstid, anvendes data fra ALN-TTR02-006-OLE til at perspektivere en evt. effekt udover 18 måneder. Resultater fra ALN-TTR02-006-OLE beskrives narrativt i rapporten.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens, da der kun er et studie.

Evidensens kvalitet er moderat, hvilket betyder, at nye studier med lav sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål.

Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median (6 mdr)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Neurologisk funktion	Gennemsnitlig ændring i mNIS+7 (NA)	Kritisk	-33,99 (-39,86; -28,13)	Kan ikke kategoriseres*			Stor merværdi
	Andel patienter, der opnår en ændring på ≤ 0 point på NIS+7 (10 %-point)		52,2 %-point (48,1; 61,3)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 15,85 (7,91-21,90)	Stor merværdi	
	COMPASS-31 (NA)	Vigtigt	-7,53 (-11,89; -3,16)	Kan ikke kategoriseres			
	mBMI (10 %)	Vigtigt	-115,7 (-149; -82,4)	Kan ikke kategoriseres**			
Handikapgrad	Gennemsnitlig ændring i Rasch-built Overall Disability Scale (NA)	Kritisk	9,0 (7,0; 10,9)	Kan ikke kategoriseres*			Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i Norfolk-QoL (NA)	Kritisk	-21,1 (-27,2; -15,0)	Kan ikke kategoriseres*			Stor merværdi
	Andel patienter, der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL (10 %-point)		43,5 %-point (29,6; 61,9)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 5,17 (3,25-6,95)	Stor merværdi	
Gangfunktion	10 meters gangtest (10MWT) (0,1 m/s)	Vigtigt	0,31m/s (0,23; 0,39)	Merværdi af ukendt størrelse			Merværdi af ukendt størrelse
Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (5 %-point)	Vigtig	-3,6 %-point (-14,5; 11,3)	Kan ikke kategoriseres	RR 0,91 (0,64-1,28)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang						
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Stor merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		moderat					

* Der er ingen MKRF. ** Effektmålet er ikke opgjort i overensstemmelse med den fastsatte MKRF. Det kræver data på individniveau.
 CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko

Overlevelse (kritisk)

Overlevelse er defineret som et kritisk effektmål i protokollen, fordi sygdommen medfører forkortet levetid. Overlevelse vil derfor altid være kritisk at belyse specielt i forhold til at sikre, at behandling med patisiran ikke er forbundet med en højere dødelighed. Behandling med patisiran forventes at starte tidligt i patienternes sygdomsforløb, hvor patienterne i gennemsnit lever 9-10 år. Sygdommen progredierer henover mange år, og patienterne forventes derfor ikke at dø indenfor en tidshorisont, som relevant for et randomiseret registreringsstudie. At undersøge effekten på overlevelse vil kræve en markant længere opfølgningstid i forhold til at belyse effekten på neurologiske funktioner, handicapgrad og livskvalitet.

Overlevelse var heller ikke et effektmål i de studier, der udgør datagrundlaget for vurderingen. Ansøger har indsendt data for død og hospitalsindlæggelser for at belyse effektmålet overlevelse. Der er få dødsfald i begge arme. I patisiranarmen dør 4,7 %, mens der i placeboarmen dør 7,8 %. Fagudvalget vurderer, at antallet af events er for få og opfølgning for kort til at vurdere klinisk relevans. Effektmålet kan derfor ikke kategoriseres. Fagudvalget fremhæver, at data tyder på, at patisiran ikke er forbundet med højere dødelighed. Fagudvalget vurderer derfor, at manglende kategorisering for overlevelse ikke bør trække den samlede værdi af lægemidlet ned.

Neurologisk funktion (kritisk)

Neurologisk funktion er et kritisk effektmål, da målet med behandling er at bremse sygdomsudviklingen, så patienterne bevarer deres neurologiske funktion.

Fagudvalget ønskede neurologisk funktion belyst ved mNIS+7 og som supplement hertil COMPASS-31 og mBMI som selvstændige mål for autonom dysfunktion.

mNIS+7

Fagudvalget ønskede at vurdere neurologisk funktion opgjort ved mNIS+7 på to måder: 1) den gennemsnitlige ændring fra baseline mellem patisiran og placebo og 2) andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i mNIS+7, med en mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point.

Fagudvalget definerede ikke en mindste klinisk relevant forskel for ændringen fra baseline i protokollen, hvorfor den vurdering vil basere sig på en kvalitativ gennemgang af ændringerne på skalaen samt på de forskellige delelementer af mNIS+7.

Effektmålet er opgjort efter 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at for den gennemsnitlige hATTR patient med aktiv sygdom vil der henover 18 måneder uden behandling være sket en sygdomsprogression i patienternes neurologiske funktion, som er klinisk relevant. Indenfor 18 måneder vil der ofte være sket invaliderende forværringer omfattende sensoriske, motoriske og autonome neurologiske funktioner.

Gennemsnitlig ændring på mNIS+7 skalaen: Patienterne i patisiranarmen oplevede i gennemsnit en forbedring fra baseline til 18 måneder på -6,03 på mNIS+7-skalaen, mens patienterne i placeboarmen oplevede en forværring på 27,96. Forskellen i den samlede ændring var -33,99 (95% CI -39,86;-28,13). Fagudvalget bemærker, at den øvre grænse i konfidensintervallet er under 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi. Fagudvalget vurderer at med sygdommens naturhistorie med progressiv forværring over tid er det bemærkelsesværdigt positivt, at patienter i patisiranarmen ikke oplever en forværring af de neurologiske parametre, uagtet hvilken skala det er målt på.

I openlabel extensionsstudiet OLE ALN-TTR02-006 rapporteres det, at patienter som er behandlet med patisiran i APOLLO bibeholder denne effekt i 30 måneder. Patienter, som fik placebo i APOLLO, opnår ligeledes en stabilisering af mNIS+7 på de første 12 måneder, hvor de behandles med patisiran [3].

Gennemsnitlig ændring for delelementer af mNIS+7: for alle 5 delelementer oplevede placeboarmen forværringer fra baseline til 18 måneder, mens patisiranarmen oplevede forbedringer i QST og postural

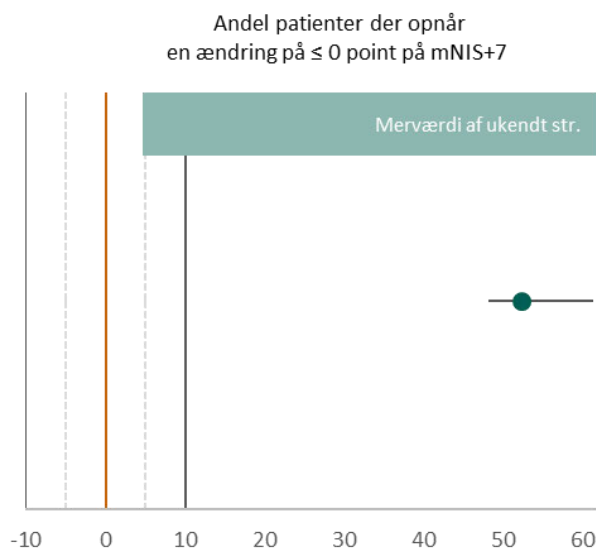
blodtryk, mens der for de resterende delelementer (NIS-W, NIS-R, \sum 5 NCS) ikke var forskel fra baseline til 18 måneder. Der var signifikant forskel mellem placebo og patisiran for alle delelementer [3,11].

Da fagudvalget vurderer, at forløbet for sygdommen ofte involverer en klinisk forværring indenfor alle de neurologiske parametre, stemmer dette overens med resultaterne for placebogruppen for delelementer af neurologisk funktion. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at behandling med patisiran stabiliserer eller forbedrer samtlige delelementer relativ til værdien ved baseline, mens patienter i placeboarmen oplever forværringer. Fagudvalget finder det ligeledes positivt, at der kan påvises en forskel til placebo for alle delelementer af mNIS+7.

Andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i mNIS+7: I patisiranarmen oplevede 56,1 % en ændring på ≤ 0 svarende til en forbedring eller stabilisering af neurologiske symptomer. Tilsvarende oplevede 3,9 % af patienterne i placeboarmen en ændring på ≤ 0 .

Dette svarer til en relativ risiko på 15,85 (7,91-21,90). Baseret på den relative effektforskel i andelen, der oplever en ændring på ≤ 0 , har patisiran en foreløbig *stor merværdi*.

Forskellen mellem de to arme på den absolutte skala er 52,2 % point (48,1-61,3), hvilket afspejler en klinisk relevant forskel. Alle værdier i konfidensintervallet er tættere på en klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af patisiran *merværdi af ukendt størrelse* for effektmålet neurologisk funktion. Den absolutte forskel er afbildet i figur 1.



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for mNIS+7. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

COMPASS-31

Fagudvalget ønskede desuden at belyse autonom dysfunktion ved den gennemsnitlige ændring fra baseline målt med værktøjet COMPASS-31. Fagudvalget definerede ikke en mindste klinisk relevant forskel, hvorfor værdien ikke kan kategoriseres.

Patienterne i patisiranarmen oplevede i gennemsnit fra baseline til 18 måneder en statistisk signifikant forbedring på -5,29 point på COMPASS-31-skalaen, mens patienterne i placeboarmen oplevede en numerisk forværring fra baseline på 2,24 point. Forskellen i den samlede ændring mellem de to grupper var -7,53 (-

11,89; -3,16). Fagudvalget bemærker, at den øvre grænse i konfidensintervallet er under 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi.

Indenfor de forskellige domæner af COMPASS-31 opnåede patisiran-armen numeriske forbedringer i ortostatisk intolerance og gastrointestinale symptomer, mens dette ikke blev opnået for nogle af domænerne i placebo-gruppen.

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienter i patisiran-armen opnår færre symptomer, uagtet hvilket måleredskab der anvendes. I overensstemmelse med sygdommens naturhistorie opnår placebogruppen ikke en tilsvarende forbedring i symptomer.

mBMI

Fagudvalget ønskede også neurologisk funktion belyst ved mBMI, hvilket belyser patienternes ernæringsstatus som et mål for autonom dysfunktion. Fagudvalget definerede en ændring i mBMI på 10 % som værende klinisk relevant. mBMI måles som vægt i kg/m² ganget med albumin i g/liter. Lavere niveauer indikerer forværring.

Det indsendte data kan ikke sammenlignes med den mindste kliniske relevante forskel på 10 %, da det ikke er beregnet med data på individniveau. Patienterne i patisiranarmen oplevede i gennemsnit en ændring på i mBMI fra baseline til 18 måneder på -3,7 (-22,6; 15,1), hvilket er en ikkesignifikant ændring, mens patienterne i placeboarmen oplevede en forværring på -119,4 (-148,0; -90,8). Forskellen i ændringen var 115,7 (82,4; 149). Denne forskel kan ikke kategoriseres. Fagudvalget bemærker, at den nedre grænse i konfidensintervallet er over 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi.

Fagudvalget vurderer, at det er positivt at patienter i patisiranarmen ikke oplever forværring, mens patienter i placeboarmen i overensstemmelse med sygdommens naturhistorie oplever en forværring.

Samlet vurdering af neurologisk funktion

Samlet set vurderer fagudvalget, at behandling med patisiran giver *stor merværdi* på effektmålet neurologisk funktion.

Fagudvalget lægger vægt på at for alle de neurologiske effektmål opnår patienter behandlet med patisiran i gennemsnit en stabilisering eller forbedring af symptomer, samtidig med at placebogruppen oplever en forværring, hvilket er forventeligt ved 18 måneders sygdomsprogression. Fagudvalget beskriver, at for neurologiske funktionsmål er det usædvanligt, at patienter med hATTR i aktiv sygdom ikke oplever forværringer over 18 måneder, og at forværringer indenfor denne tidsramme oftest vil være klinisk betydende og invaliderende. På mNIS+7-skalaen opnår 56,1 % af patienterne i patisiranarmen en stabilisering eller forbedring af neurologisk funktion, mens det blot var tilfældet for 3,9 % af patienterne i placeboarmen, hvilket placerer lægemidlet i kategorien stor merværdi. Data viser herudover, at patisiran standser sygdomsprogression på tværs af mNIS+7, delelementerne for mNIS+7, COMPASS-31 og mBMI indenfor 18 måneder, hvilket er af væsentlig værdi for patienterne. Der er derfor ikke grund til at nedjustere den foreløbige store merværdi for den relative forskel i andelen, der oplever en ændring ≤ 0 i mNIS+7, og fagudvalget vurderer, at den samlede værdi for effektmålet er *stor merværdi*.

Handikapgrad (kritisk)

Efter protokollens godkendelse blev fagudvalget opmærksomme på, at det vil være kritisk vigtigt at vurdere, hvordan patientens handikapgrad bliver påvirket af behandling med patisiran.

Det er kritisk at vurdere handikapgraden, dvs. patientens oplevelse af funktionsniveau i dagligdagen, for at se om der er sammenhæng med resultater på mNIS+7-skalaen, som vurderer neurologiske parametre, der ikke alle nødvendigvis giver symptomer.

Fagudvalget har valgt at vurdere dette ved Rasch-Built Overall Disability Scale (R-ODS), som er en patientrapporteret handicap-skala, der fanger patientens oplevelse af begrænsninger for aktivitet og social deltagelse i dagligdagen. Skalaen går fra 0-48, hvor en højere score betyder bedre funktion. Handikapskalaen strækker sig fra bevaret løbefunktion (grad 48) til manglende egen evne til at håndtere påklædning, transfer og hygiejne. Der findes ikke en valideret MKRF på denne skala.

Baselineniveauet for patienter i APOLLO var ~ 30. Patienterne i patisiranarmen oplevede i gennemsnit ingen ændring i R-ODS fra baseline til 18 måneder (0,0 point (-1,1; 1,2)), mens patienterne i placeboarmen oplevede en forværring på -8,9 point (-10,7; -7,2). Forskellen i ændringen var 9,0 point (7,0; 10,9). Denne forskel *kan ikke kategoriseres*, da der ikke er fastsat MKRF. Fagudvalget bemærker, at den nedre grænse i konfidensintervallet er over 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi. Faldet i placebogruppen fra 29,8 til 20,9 svarer til et fald i førlighed fra 52% til 41%, som skal sammenlignes med uændret handicapgrad i partisirangruppen.

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienter i patisiranarmen ikke oplever forværring, mens patienter i placeboarmen i overensstemmelse med sygdommens naturhistorie oplever en forværring. Resultatet for handicapgrad underbygger kategoriseringen af neurologisk funktion.

Livskvalitet (kritisk)

Fagudvalget ønskede det vigtige effektmål livskvalitet belyst med værktøjet Norfolk-QoL-DN på to måder: 1) den gennemsnitlige ændring fra baseline mellem patisiran og placebo og 2) andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i Norfolk-QoL-DN.

Gennemsnitlig ændring på Norfolk-QoL-DN-skalaen: Patienterne i patisiranarmen i APOLLO-studiet oplevede fra baseline til 18 måneder et gennemsnitligt fald på -6,7 (-10,2, -3,3) på Norfolk-QoL-DN-skala'en, hvilket indikerer en forbedret livskvalitet. Patienterne i placeboarmen oplevede gennemsnitligt en stigning på 14,4 (9,0; 19,8). Forskellen mellem grupperne i gennemsnitlig ændring var -21,1 (-27,2; -15,0). Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienterne i patisiranarmen forbedrer eller bevarer deres livskvalitet set i forhold til den forværring, som ses i placebogruppen, og som er forventelig med sygdommens progression.

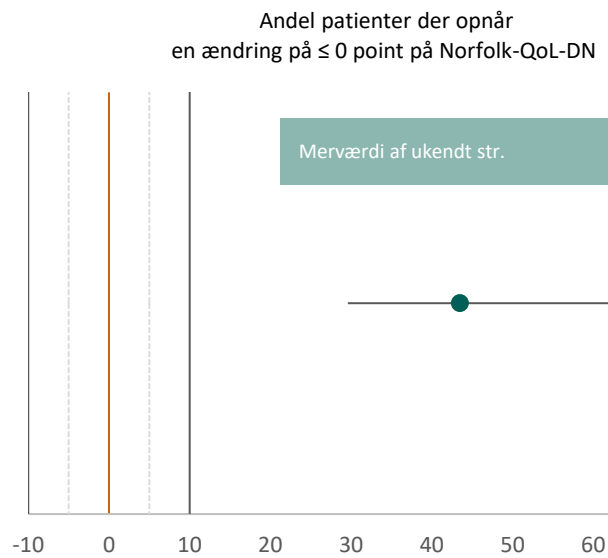
I openlabel extension-studiet ALN-TTR02-006-OLE rapporteres det, at patienter, som er behandlet med patisiran i APOLLO, bibeholder effekten i 30 måneder. Patienter, som fik placebo i APOLLO, opnår ligeledes en stabilisering af livskvalitet på de første 12 måneder, hvor de behandlet med patisiran [3,11].

Andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i Norfolk-QoL-DN: Fagudvalget havde fastsat en mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point for andelen af patienter, der oplevede en ændring på ≤ 0 , dvs. andel der bevarer eller forbedrer deres livskvalitet.

I patisiranarmen oplevede 51,4 % af patienterne en ændring på ≤ 0 fra baseline til 18 måneder., mens det tilsvarende tal i placebogruppen var 10,4 %.

Baseret på den relative værdi (RR 5,17 (3,25-6,95)) er der foreløbig *stor merværdi*.

Forskellen mellem grupperne i andel, der oplever en ændring på ≤ 0 i Norfolk-QoL-DN, er af sekretariatet beregnet til 43,5 %-point (29,6; 61,9). Punkttestimatet for den absolutte forskel afspejler således en klinisk relevant forskel. Den nedre grænse i konfidensintervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, end på 0 (ingen forskel). Den foreløbige værdi er derfor *merværdi af ukendt størrelse*. Forskellen er afbildet i figur 2.



Figur 2. Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for andel der opnår en ændring på ≤ 0 i Norfolk-QoL-DN. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

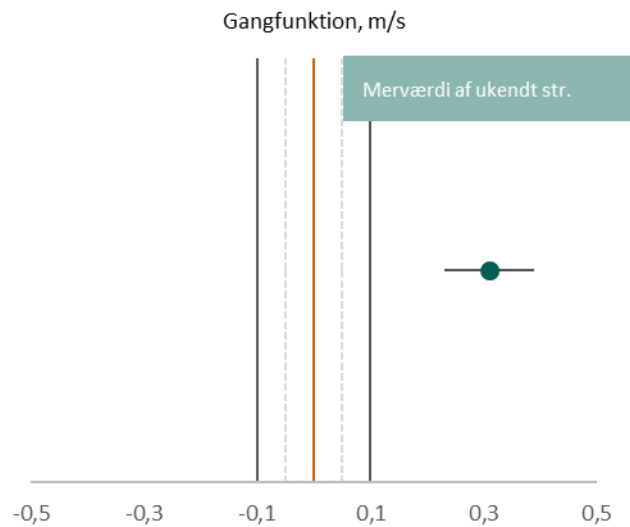
Samlet vurdering af livskvalitet

For effektmålet livskvalitet vurderer fagudvalget, at den samlede værdi er *stor merværdi*. Fagudvalget lægger vægt på, at der opnås stor merværdi og merværdi af ukendt størrelse for andel, der opnår en ændring på ≤ 0 . Fagudvalget bemærker herudover, at patisirangruppen i gennemsnit opnår en stabilisering eller forbedring af livskvalitet, samtidig med at placebogruppen oplever en forværring, hvilket er forventeligt ved 18 måneder sygdomsprogression. Der er derfor ikke grund til at nedjustere den foreløbige store merværdi, som var opnået for andel der opnår en ændring på ≤ 0 , og fagudvalget vurderer, at den samlede værdi for effektmålet er *stor merværdi*.

Gangfunktion (vigtigt)

Fagudvalget ønskede patienternes gangfunktion belyst med data for en 10-minutters gangtest (MKRF=0,1 m/s). Gangfunktion er et vigtigt effektmål for vurdering, fordi det har stor betydning for patienternes daglige funktion.

Patienterne i patisiranarmen oplevede en forbedring på 0,08 m/s i gennemsnit, mens patienterne i placeboarmen oplevede en forværring på 0,24 m/s i gennemsnit. Forskellen mellem gennemsnittet i de to arme var 0,31 m/s (0,23-0,39). Punktestimatet for den absolutte forskel afspejler således en klinisk relevant forskel. Den nedre grænse i konfidensintervallet er tættere på den mindste klinisk relevante forskel på 0,1 m/s, end på 0 (ingen forskel). Den foreløbige værdi er derfor merværdi af ukendt størrelse. Den absolutte forskel er afbildet i figur 3.



Figur 3. Punkttestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for gangfunktion målt ved 10-minuters gangtest.. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har ikke efterspurgt data, til at belyse den relative effektforskel.

Fagudvalget vurderer at den samlede værdi for effektmålet gangfunktion er *merværdi af ukendt størrelse*.

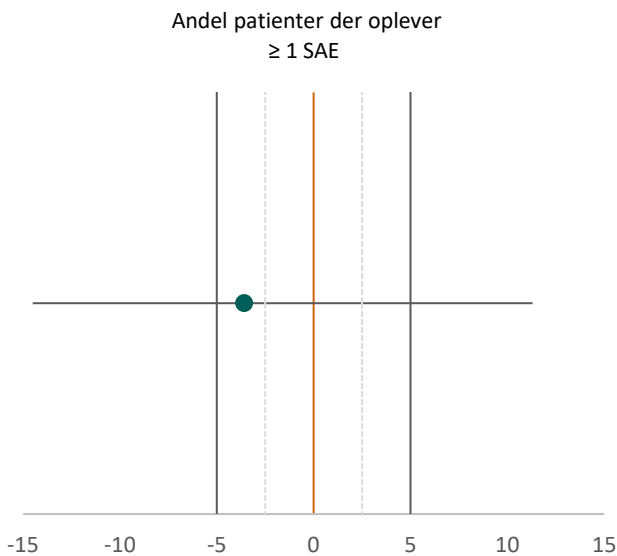
Bivirkninger (vigtigt)

Fagudvalget ønskede at vurdere det vigtige effektmål bivirkninger ved en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen og ved forskellen på andelen af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse (SAE).

Andel der oplever ≥ 1 SAE: I patisiran-armen over 18 måneder oplevede 36,5 % af patienterne ≥ 1 SAE, mens det gjaldt for 40,3 % i placeboarmen.

Baseret på den relative forskel kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres. Konfidensintervallet indeholder værdier, der kan lede til både negative og positive konklusioner (RR 0,91 (0,64; 1,28)).

Den absolutte forskel er af sekretariatet beregnet til -3,6 %-point (-14,5; 11,3). Punkttestimatet afspejler ikke en klinisk relevant effekt. Den øvre grænse i konfidensintervallet er ikke tættere på den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point end på 0 (ingen forskel), derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres. Forskellen er afbildet i figur 4.



Figur 4. Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolute forskel for alvorlige uønskede hændelser (SAE). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger: Sammenlagt er 218 patients med hATTR blevet behandlet med patisiran. 179 patienter har fået patisiran i minimum 12 måneder og 101 patienter i 24 måneder.

Til den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilen anvendes data for uønskede hændelser fra APOLLO ved 18 måneder. Desuden vurderes data for bivirkninger fra EPAR'en.

Infusionsrelaterede reaktioner: s reaktioner (IRR) forårsaget af den intravenøse administrationsvej var hyppigere i patisiranarmen end i placeboarmen (18,9 % vs. 9,1 %). I EPAR beskrives, at alle tilfælde var milde til moderate og ”resolved”. De typiske symptomer, som blev rapporteret i mere end 2% af patienter, var rygsmærter, rødmen, kvalme, hovedpine, ledsmerter og dyspnø. I APOLLO-studiet havde de fleste deres første IRR inden for de første 2-3 doser af patisiran. I APOLLO-studiet ophørte 1 patient grundet IRR [3].

Extravasation: Symptomer potentielt relateret til ekstravasation, er rapporteret i 0,3 % af infusioner og symptomer består af flebitis, lokal smerte, brændende fornemmelse, hævelse, ømhed eller rødme på eller i nærheden af infusionsstedet. I APOLLO var der 12 vs. 1 event i hhv. patisiran- vs. placeboarmen. Alle events blev løst uden følgesygdomme og førte ikke til behandlingsophør [3].

Præmedicinering: Behandling med patisiran kræver præmedicinering for at mindske risiko for IRR. Især langtidsbehandling med kortikosteroider kan give bivirkninger i form af osteoporose, nedsat glukosetolerance, søvnløshed, døsigthed og svimmelhed og er en bekymring i forhold til patienter disponeret for diabetes og/eller osteoporose. Det anbefales derfor af EMA, at kortikosteroid præmedicinering reduceres til minimal dosis på 5 mg dexamethason eller ækvivalent hver 3. uge hos patienter, som tolererer deres behandling med patisiran [3]. Fagudvalget vurderer, at langtidsbivirkninger ved kortikosteroider kan være en bekymring ved mange års behandling, og at dosis bør reduceres til laveste niveau, hvor det stadig beskytter tilstrækkeligt mod IRR.

Vitamin A-mangel: TTR transporterer retinolbindingsprotein bundet til retinol (vitamin A). Da patisiran reducerer mængden af TTR, kan behandling med patisiran medføre vitamin A-mangel i blodet. Der er ifølge EMA ikke fundet kliniske symptomer på vitamin A-mangel i studierne. Der anbefales tilskud af vitamin A

samt ekstra opmærksomhed på symptomer på vitamin A-mangel, herunder øjensymptomer, og det anbefales at patienten henvises til øjenlæge ved sådanne symptomer [3].

Leversymptomer: Patisiran virker i leveren og derfor er det relevant med ekstra opmærksomhed på leversymptomer. Der ses hos nogle patienter en let øgning af leverenzymen ALAT og ASAT, som er stabil over 18 måneder. EMA vurderer ikke, at der er grund til at monitorere leverfunktion [3].

Kardielle hændelser: På grund af sygdommens symptomer forventes der at optræde kardielle uønskede hændelser. Der ses ikke en overrepræsentation af kardielle hændelser for patienter behandlet med patisiran (AEs (28,4% patisiran; 36,4% placebo) og SAEs (13,5% patisiran; 13,0% placebo)) [3].

Dødelighed: der var hhv 7 (4,7 %) og 6 (7,8 %) dødsfald i patisiran- og placeboarmen i APOLLO-studiet.

Behandlingsophør: Der var samlet set flere, som ophørte behandling i placeboarmen, 37,7 % placebo vs. 7,4 % patisiran [9]. Der var også flere som ophørte pga. uønskede hændelser i placeboarmen. I patisiranarmen var der 7 (4,7 %) som ophørte grundet uønskede hændelser vs. 11 (14,3 %) i placeboarmen [3].

Langtids-sikkerhed: Der findes på nuværende tidspunkt ikke sikkerhedsdata for langtidsforbrug (>3 år) af patisiran, og fagudvalget kan derfor ikke vurdere sikkerheden ved flere års behandling.

Samlet vurdering af bivirkninger

Den samlede værdi for effektmålet bivirkninger kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at behandling med patisiran er forbundet med flere bivirkninger end komparator, eftersom denne er placebo. Ved behandling med patisiran bør der være opmærksomhed på IRR, symptomer på vitamin A-mangel og eventuelle leversymptomer. I patisiranarmen ses ikke en større andel med behandlingsophør, hvilket betyder, at bivirkningerne for den største del tolereres eller er forbigående.

Fagudvalget vurderer ikke, at bivirkningsprofilen giver anledning til at justere den merværdi, som er opnået på de øvrige effektmål.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at behandling med patisiran giver en **stor merværdi** sammenlignet med standardbehandling til patienter med arvelig transthyretin amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2.

Fagudvalget vurderer, at behandling med patisiran kan standse sygdomsprogressionen hos patienter med hATTR-PN, og effekten ses konsekvent på alle parametre, der er målt indenfor neurologisk funktion, handicapgrad, gangfunktion og livskvalitet. Der ses samtidig en forværring hos patienter behandlet med placebo for alle disse parametre. Behandling med patisiran forventes derfor at kunne stabilisere handicapgrad, funktionsniveau og livskvalitet for patienter med hATTR-PN sammenlignet med placebo. Fagudvalget lægger vægt på, at der opnået stor merværdi for neurologisk funktion og livskvalitet og merværdi af ukendt størrelse på gangfunktion. Handicapgrad ved R-ODS kan ikke kategoriseres, men resultatet underbygger kategoriseringen af neurologisk funktion. Bivirkningsprofilen er håndterbar og giver ikke anledning til øget behandlingsophør. Sparsomt data på overlevelse tyder på, at behandling med patisiran ikke er forbundet med en øget dødelighed.

6 Andre overvejelser

6.1 Opdeling i stadie 1 og stadie 2

Fagudvalget efterspurte subgruppeanalyser for FAP-stadie 1 og 2 med henblik på en evt. differentiering af effekt. Ansøger har indsendt analyser for patienter opdelt i hhv. FAP-stadie 1 og FAP-stadie 2 + 3. Analyserne er opgjort for den gennemsnitlige ændring fra baseline til 18 måneder for mNIS+7 og Norfolk-QoL-DN. Kun 1 patient i placebogruppen var i FAP-stadie 3 grundet sygdomsprogression efter screening og frem mod behandlingsopstart.

I begge FAP-stadier ses effekt af patisiran overfor placebo på den gennemsnitlige ændring fra baseline til 18 måneder både for mNIS+7 og Norfolk-QoL-DN. I mNIS+7 ses der en større forskel mellem patisiranarmen og placeboarmen for FAP-stadie 2 sammenlignet med FAP-stadie 1. Denne forskel skyldes dog, at placebogruppen i FAP-stadie 2 har en numerisk større sygdomsprogression, og ikke at effekten af patisiran er forskellig. Fagudvalget vurderer, at data ikke giver anledning til at differentiere effekten af patisiran vedr. FAP-stadie 1 og 2.

6.2 Kardiomyopati

Patienter med hATTR-polyneuropati kan også have kardiomyopati på grund af amyloidaflejringer i hjertet. Hjertemanifestationer af sygdommen inkluderer arytmier, hjertesvigt og pludselig hjertedød. I hvilken grad polyneuropati eller kardiomyopati er til stede, afhænger blandt andet af den genetiske mutation. Selvom patisiran er indiceret specifikt til hATTR med polyneuropati, ville det teoretisk også være relevant at adressere en eventuel hjertepåvirkning.

I vurderingen af patisiran anser fagudvalget kardiomyopati for et mindre vigtigt effektmål, da indikationen omfatter patienter med polyneuropati, hvorfor effektmålene er fokuserede på dette, samt at de rapporterede effektmål for kardiomyopati anses for at være eksplorative og hypotesegenerende.

6.3 Opstart og seponering

6.3.1 Opstart

Diagnose af hATTR kræver en positiv genetisk test for sygdomsforårsagende mutationer i TTR-genet. Da sygdommen ved nogle mutationer har reduceret penetrans kræves for opstart af behandling med patisiran også en biopsi med TTR-aflejringer i væv samt symptomer på polyneuropati. Bilag 1 viser beskrivelse af, hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis.

Ved første sikre sygdomstegn bør behandlingen opstartes. Dette er generelt for hATTR og skyldes at ingen behandlinger forventes at kunne reversere symptomer, men derimod sigter mod at mindske/undgå sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt at påbegynde behandlingen hurtigt for at bevare mest mulig neurologisk funktion og livskvalitet. Fagudvalget beskriver, at der hos patienten ofte vil være en periode med milde sygdomstegn. Sikre sygdomstegn er primært forværring af de første symptomer over tid. De mest typiske tidlige symptomer er tegn på polyneuropati, ortostatisk intolerance, mavegener, erektil dysfunktion.

I Danmark findes [redacted] med mutation p.Leu131Met (også kaldet L111M), som primært giver kardiomyopati. Det vides på nuværende tidspunkt ikke hvor mange af disse patienter der også har milde tegn på polyneuropati og derved kan falde ind under indikationen for patisiran. Patienter med den danske mutation opskrives til levertransplantation ved tidlige tegn på kardiomyopati. Der er imidlertid ofte en venteperiode på omkring 6 måneder til transplantation, og i denne periode kan effektiv medicinsk behandling

være gavnligt i forhold til at undgå eller formindske sygdomsprogression. Fagudvalget kan udfra nuværende datagrundlag ikke vurdere, om patisiran vil kunne erstatte en levertransplantation i nogle patienter.

Studier har vist effekt af patisiran for patienter FAP sygdomsstadie 1 og 2, men inkluderede ikke patienter i FAP-stadie 3 og NYHA-klasse III-IV. Patisirans effekt er derfor ikke påvist i patienter med FAP-stadie 3 og NYHA-klasse IV og bør som udgangspunkt ikke anvendes i disse grupper. Fagudvalget vurderer herudover, at ved svære symptomer kan patientens livskvalitet og almentilstand være påvirket i sådan grad, at det ikke er hensigtsmæssigt at opstarte behandling, da symptomerne forventeligt ikke er reversible.

6.3.2 Seponering

Tegn på sygdomsprogression vurderes hver 6. måned, og patienterne følges ved undersøgelser beskrevet i bilag 1. Da patisiran forventes at kunne reducere sygdomsprogression og ikke nødvendigvis helt undgå progression over en længere periode, kan der for nogle patienter forventes nogen sygdomsprogression henover tid, uden at dette nødvendigvis bør lede til seponering af lægemidlet. Vurdering af om lægemidlet har tilstrækkelig effekt, beror på en klinisk vurdering, hvori der også bør tages hensyn til den forventede progression i forskellige sygdomsstadier og indenfor den pågældende mutationstype.

Seponering bør overvejes, hvis serum TTR-niveauer ikke viser et tilfredsstillende fald efter opstart af behandling med patisiran. Behandlingen bør seponeres ved uacceptable bivirkninger, ved levertransplanatation, ved manglende effekt, når patienten er i terminalstadiet eller har så udtalt sygdomsudvikling, at behandlingen ikke længere skønnes meningsfuld.

6.4 Sammenligning af eksisterende lægemidler

Medicinrådet vurderer aktuelt værdien af de tre lægemidler patisiran, inotersen og tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med hATTR-amyloidose med polyneuropati. Ingen af disse behandlinger er på nuværende tidspunkt dansk standard, og ingen af disse har endnu været vurderet af Medicinrådet. Tafamidis indikation spænder kun over polyneuropati stadie 1, så ikke alle patienter, som er kandidater til inotersen og patisiran, vil være kandidater til tafamidis. Som beskrevet i protokollerne for patisiran, inotersen og tafamidis til hATTR-PN vil fagudvalget og sekretariatet foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler.

Sammenligningen afventer, til alle 3 lægemidler har været igennem en vurdering i Medicinrådet.

7 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

8 Referencer

1. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. GeneReviews®. 1993.
2. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis: A “Zebra” of Many Stripes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):173–5.
3. EMA. Onpattro: EPAR - Public assesment report. 2018.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
5. Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, Tynismaa H, et al. Screening for Fabry disease and Hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small-fiber and mixed neuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):354–7.
6. Ihse E, Suhr OB, Hellman U, Westermark P. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(2):171–80.
7. EMA. Vyndaqel: EPAR - Public assesment report. 2011.
8. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report. 2018.
9. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21.
10. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol*. 2020;267(3):703–12.
11. Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, Coelho T, Wixner J, Kristen A V, Schmidt H, et al. Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients with hATTR Amyloidosis: Global OLE Study [internet]. 2019 [citeret 27. februar 2020]. Tilgængelig fra: https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/06/PNS-2019_Pati-Global-OLE_FINAL3.pdf

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg

Formand	Indstillet af
Redi Pecini Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Claus Holst-Hansen Overlæge	Region Nordjylland
Henrik Ølholm Vase Afdelingslæge	Region Midtjylland
Martin Busk Overlæge	Region Syddanmark
Hanne Elming Overlæge	Region Sjælland
Kasper Rossing Overlæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Claus Stage Speciallæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Johannes Jakobsen Professor	Dansk Neurologisk Selskab
Anette Torvin Møller Overlæge	Dansk Neurologisk Selskab
Søren Fanø Overlæge	Dansk Cardiologisk Selskab
Peter Ott Ledende overlæge	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Jens Michael Hertz Professor, overlæge	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
Karen Rudolf Forsknings- og udviklingsterapeut, ambulatorieleder	Inviteret af formanden
Astrid Juhl Terkelsen Speciallæge i Neurologi	Inviteret af formanden
Birthe Byskov Holm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. juni.2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis

Ved aktiv sygdom ses patienten ambulant hver 6. måned og ved telefonkonsultation, hvis patienten oplever fornyede symptomer. Der laves neurologisk undersøgelse, som vurderer de store nervefibre (kraft, dybe reflekser, vibrationssans og positionssans) samt de små nervefibre (kulde og stik).

Kraftundersøgelse ved MRC-skala 0-5 (Medical Research Council) foretages svarende til kranienerver og nakkemuskulatur ved bulbær involvering og svarende til følgende led: skulder (abduktion), albue (fleksion/ekstension), håndled (fleksion/ekstension), fingerekstension, fingerspredning, hofte (ekstension/fleksion), knæ (ekstension/fleksion), fodled (dorsal/plantar fleksion) og 1. tå (ekstension/fleksion). Denne undersøgelse svarer stort set til NIS-muscle weakness, som dog anvender en score fra 0-4. I praksis fokuseres på de områder på kroppen, som er relevant for den enkelte patient for at undersøge, om der er opstået sygdomsprogression.

Reflekser testes svarende til biceps, triceps, brachioradialis, patella og achilles. Dette stemmer overens med NIS-reflekser.

Positionssans og vibrationssans testes svarende til 1. tå og 1. finger bilateralt. Er der affektion, testes proksimalt, jævnfør vanlig praksis. Sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter. Vibrationssans og proprioceptiv sans undersøges svarende til 1. finger og 1. tå.

Hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) foretages undersøgelse for neurogen autonom dysfunktion ved dyb respiration (vagus) og vippelejetest (postural hypotension), valsalvatest og 24 timers blodtryk (adrenerg funktion). Dyb respiration indgår i mNIS+7_{inotersen}, og posturalt hypotension indgår i mNIS+7_{patisiran}.

Småfiberpolyneuropati undersøges hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) ved sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter samt ved svedtest. Hudbiopsi (intraepidermal nervefibertæthed) foretages første gang.

Alle patienter får ved diagnosetidspunktet lavet en nerveledningstest til vurdering af storfiberfunktionen. Ved tegn på klinisk sygdomsprogression svarende til de store nervefibre gentages den elektrofysiologiske nerveledningstest. Da denne undersøgelse er smertefuld for patienten, laves den kun ved kliniske tegn til sygdomsprogression. Den elektrofysiologiske test involverer ofte langt flere nerver end nerveledningstesten ved mNIS+7.

Da en autonom dysfunktion også kan give gastrointestinale og urologiske symptomer, henvises patienterne efter behov til gastroenterologisk afdeling og urologisk afdeling. Tegn til urologisk progression vurderes ved eGFR.

Da sygdommen også kan give aflejring i hjertet og retina, følges patienterne på kardiologisk afdeling og på øjenafdelingen. Tegn på kardiell progression vurderes ved pro-BNP.

Alle de undersøgelser, der er skitseret ovenfor, bliver lavet og er essentielle for opfølgning af disse patienter. De bliver også undersøgt i forskningsregi som beskrevet nedenfor. og disse undersøgelser, herunder QST som også indgår i mNIS+7, er mindre vigtige.

Alle nydiagnosticerede patienter indtastes i forskningsdatabase for småfiberpolyneuropati og har derfor i forskningsregi fået lavet basisundersøgelse med kvantitativ sensorisk test (QST) efter den tyske protokol, corneal confocal mikroskopi, sudoskan, smertemapping, COMPASS-31 spørgeskema til vurdering af autonom dysfunktion og UENS til vurdering af småfiberfunktion.

12 Bilag 2: Evidensens kvalitet

12.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	Risiko for bias i randomiserings processen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
APOLLO	lav	lav	forbehold	lav	forbehold	forbehold

12.2 GRADE-profil

GRADE-profil Patisiran vs. placebo (APOLLO)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Uøjagtighed	Andre overvejelser	patisiran	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
0												KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i mNIS+7												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	-	-33,99 [-39,86;-28,13]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Neurologisk funktion, andel patienter, der opnår ændring ≤ 0 i mNIS+7 score (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	RR: 15,85 [7,91; 21,90]	52,2 %-point [48,1;61,3]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i COMPASS-31												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	-	-7,53 [-11,89;-3,16]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Neurologisk funktion, ændring i mBMI												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	-	115,7 kg/2 *g/dl [82,4;149]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Handikapgrad, gennemsnitlig ændring i R-ODS												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	-	9,0 [7,0; 10,9]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring i Norfolk QoL												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	-	-21,1 [-27,2; -15,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet, andel der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	RR: 5,17 [3,25-6,95]	43,5 %-point (29,6; 61,9)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Gangfunktion, gennemsnitlig ændring i 10 minutters gangst (m/s)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	148	77	-	0,31m/s [0,23-0,39]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Bivirkninger, andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	148	77	RR 0,91 (0,64-1,28)	-3,6 %-point [-14,5; 11,3]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	patisiran	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
<i>CI Konfidensinterval; HR Hazard ratio; RR Relativ risiko</i> <i>a. Risikoen for bias vurderes ikke at påvirke konklusionen.</i> <i>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>c. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i>												

Application for the assessment of Onpattro[®] for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies	8
4.2	Main characteristics of included studies	9
4.2.1	APOLLO	9
4.2.2	ALN-TTR02-006 OLE.....	10
5	Clinical questions	12
5.1	What is the clinical value of treatment with patisiran in adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) with polyneuropathy compared to placebo? .	12
5.1.1	Presentation of relevant studies	12
5.1.2	Results per study	14
5.1.3	Comparative analyses.....	36
6	Conclusion	37
7	References	38
8	Appendices	40
8.1	Literature search.....	40
8.2	Main characteristics of included studies	43
8.3	Results per study	46
8.4	Results per PICO (clinical question).....	52

1 Basic information

TABLE 1.1 CONTACT INFORMATION

Name	Kimie Kronberg Jensen
Title	Medical Affairs Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 51494430
E-mail	kjensen@alnylam.com
Name	Jan Westerblad
Title	General Manager, Nordic Region
Area of responsibility	Clinical, economic and negotiation
Phone	+47 48401490
E-mail	jwesterblad@alnylam.com
Name	Gertruud Haitsma
Title	Senior Manager
Area of responsibility	Market Access & Policy
Phone	+31 646128804
E-mail	ghaitsma@alnylam.com

TABLE 1.2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Onpattro®
Generic name	Patisiran
Marketing authorization holder in Denmark	Alnylam Sweden AB
ATC code	N07XX12
Pharmacotherapeutic group	Other nervous system drugs
Active substance(s)	Patisiran sodium
Pharmaceutical form(s)	Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)
Mechanism of action	Onpattro® contains patisiran, a double-stranded small interfering ribonucleic acid (siRNA) that specifically targets a genetically conserved sequence in the 3' untranslated region of all mutant and wild-type TTR mRNA. Patisiran is formulated as lipid nanoparticles to deliver the siRNA to hepatocytes, the primary source of TTR protein in the circulation. Through a natural process called RNA interference (RNAi), patisiran causes the catalytic degradation of TTR mRNA in the liver, resulting in a reduction of serum TTR protein.
Dosage regimen	300 micrograms per kg body weight administered via intravenous (IV) infusion once every 3 weeks. For patients weighing ≥ 100 kg, the maximum recommended dose is 30 mg.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Patisiran (Onpattro®) is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy

Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	To reduce the risk of infusion-related reactions, patients should be given corticosteroid medicines, paracetamol and antihistamines before receiving patisiran (Onpattro®). Patients should also take vitamin A supplements during treatment with patisiran (Onpattro®)
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Vial size and concentration: 10 mg/5 mL Packaging size: 1 vial (5 ml)
Orphan drug designation	Yes

2 Abbreviations

10-MWT	10-meters walk test
AE	adverse event
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	alanine transaminase
AST	aspartate transaminase
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BP	blood pressure
CI	confidence interval
CMAP	compound muscle action potential
COMPASS 31	Composite Autonomic Symptom Score 31
CV	cardiovascular
D/C	discontinued
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EQ-5D-5L	European quality of life - 5 dimensions - 5 levels
FAP	familial amyloidosis with polyneuropathy
hATTR	hereditary transthyretin-mediated amyloidosis
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HIV	human immunodeficiency virus
HRdb	heart rate deep breath
IRR	Infusion-related reactions
IRS	interactive response system
LFT	liver function tests
LOCF	last observation carried forward
LS	least square
LV	left ventricular
mBMI	modified body mass index
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified intention-to-treat
MMRM	Mixed-Effects Model Repeated Measures
mNIS+7	modified Neurological Impairment Score +7

NCS	nerve conduction studies
NIS	Neuropathic Impairment Score
Norfolk QoL-DN	Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy
NT-proBNP	N-terminal-pro B-type Natriuretic Peptide
OLE	Open-label extension
PBO	placebo
PND	polyneuropathy disability
PP	per-protocol
PT	Preferred Term
PY	patient year
QoL	quality of life
QST	quantitative sensory testing
RCT	randomised controlled trial
RNAi	RNA interference
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
S ST QSTing	Smart somatotopic quantitative sensory testing
SAE	serious adverse event
SD	standard deviation
SEM	Standard error of the mean
siRNA	small interfering ribonucleic acid
SLR	systematic literature review
SMQ	standardized MedDRA query
SNAP	sensory nerve action potential
SOC	system organ class
TEAE	Treatment emergent AE
TTR	transthyretin
V30M	valine to methionine mutation
VDT	vibration detection threshold

3 Summary

Overall, the expected effect of patisiran on serum TTR concentrations has been convincingly shown in the clinical studies. Results of disease and clinical efficacy modelling of Studies 003 and 004 indicated that there was a continuous relationship between TTR lowering and decrease in rate of mNIS+7 progression. Simulated median TTR reduction of $\geq 80\%$ was associated with stabilization or improvement in baseline on a population basis(1). The difference in neurologic impairment, as measured by modified Neurological Impairment Score +7 (mNIS+7) change from baseline, was highly statistically significant: -33.99 [-39.86; -28.13] points (LS mean (SEM) favouring the patisiran group. Furthermore, in the study 004 (Phase 3) the mean mNIS+7 change from baseline at 18 months for the placebo group was +27.96 points. This is in line with the estimated change per year (+17.8) found in a multinational study of 282 patients with hATTR amyloidosis describing the natural course of the disease. The patisiran patients mean change at 18 months was -6.03 mNIS+7 points, which is a subtle numerical improvement instead of the expected worsening. The favourable effect of patisiran shown by mNIS+7 results was already observed at 9 month (first efficacy assessment time point) and it further improved leading to a large effect size at 18 months. It showed consistent improvement across motor, sensory, and autonomic components of neuropathy and across all subgroups confirming a clinically relevant effect.

Statistically significant differences favouring Patisiran group compared to placebo at 18 months were also observed for all secondary endpoints, as illustrated by quality of life as assessed by Norfolk QoL-DN at 18 months group (LS mean difference between Patisiran- Placebo groups, [95% CI, p-value]): (-21.3 points [-27.2; -15.0, $P=1.103 \times 10^{-10}$]), gait speed (10-MWT)(0.311 m/sec [0.23, 0.39, $P=1.875E-12$]), nutritional status (mBMI)(+115.7 kg/m² × albumin g/L [82.4, 149.0, $P=8.832E-11$]) and autonomic symptoms (COMPASS 31)(-7.53 points [-11.89, -3.16, $P=0.0008$]), supporting the statistically significant differences between Patisiran group and placebo for the primary endpoint. Secondary endpoints reflect clinically relevant outcomes which account for a broad range of clinical manifestations of hATTR amyloidosis, including improved quality of life (Norfolk QoL-DN), gait speed (10-MWT), nutritional status (mBMI) and autonomic symptoms (COMPASS 31). The consistent favourable results on all these secondary endpoints support the results of the primary endpoint and further confirm that patisiran treatment achieves clinically meaningful benefits in hATTR amyloidosis patients.

Overall, 97% of the patients in each trial group in the APOLLO trial reported adverse events, most of which were mild or moderate in severity. The proportion of patients experiencing AEs was similar in the patisiran (96.6%) and placebo (97.4%) groups. The frequency of severe adverse events (28% in the patisiran group and 36% in the placebo group) and serious adverse events (36% and 40%, respectively) was similar in the two groups. The proportion of patients with an AE leading to discontinuation of the study treatment was lower in the patisiran group than in the placebo group (4.7% [n=7/148] patisiran vs 14.3% [n=11/77] placebo). Few patients had severe AEs related to study drug in either group (2.0% [n=3/148] and 2.6% [n=2/77] for patisiran and placebo, respectively). Overall, 13 deaths were reported in APOLLO (4.7% [n=7/148] in the patisiran group and 7.8% [n=6/77] in the placebo group). The causes of death were primarily cardiovascular in nature and consistent with those expected in patients with hereditary transthyretin amyloidosis, and thereby no deaths were considered related to patisiran.

The main AEs were infusion-related reactions (IRRs), which are decreasing over time and manageable with premedication and slowing or temporary stopping of infusion if necessary.

Based on the favourable effects and benefit:risk profile demonstrated by patisiran, Alnylam suggests a high clinical added value for patisiran for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.

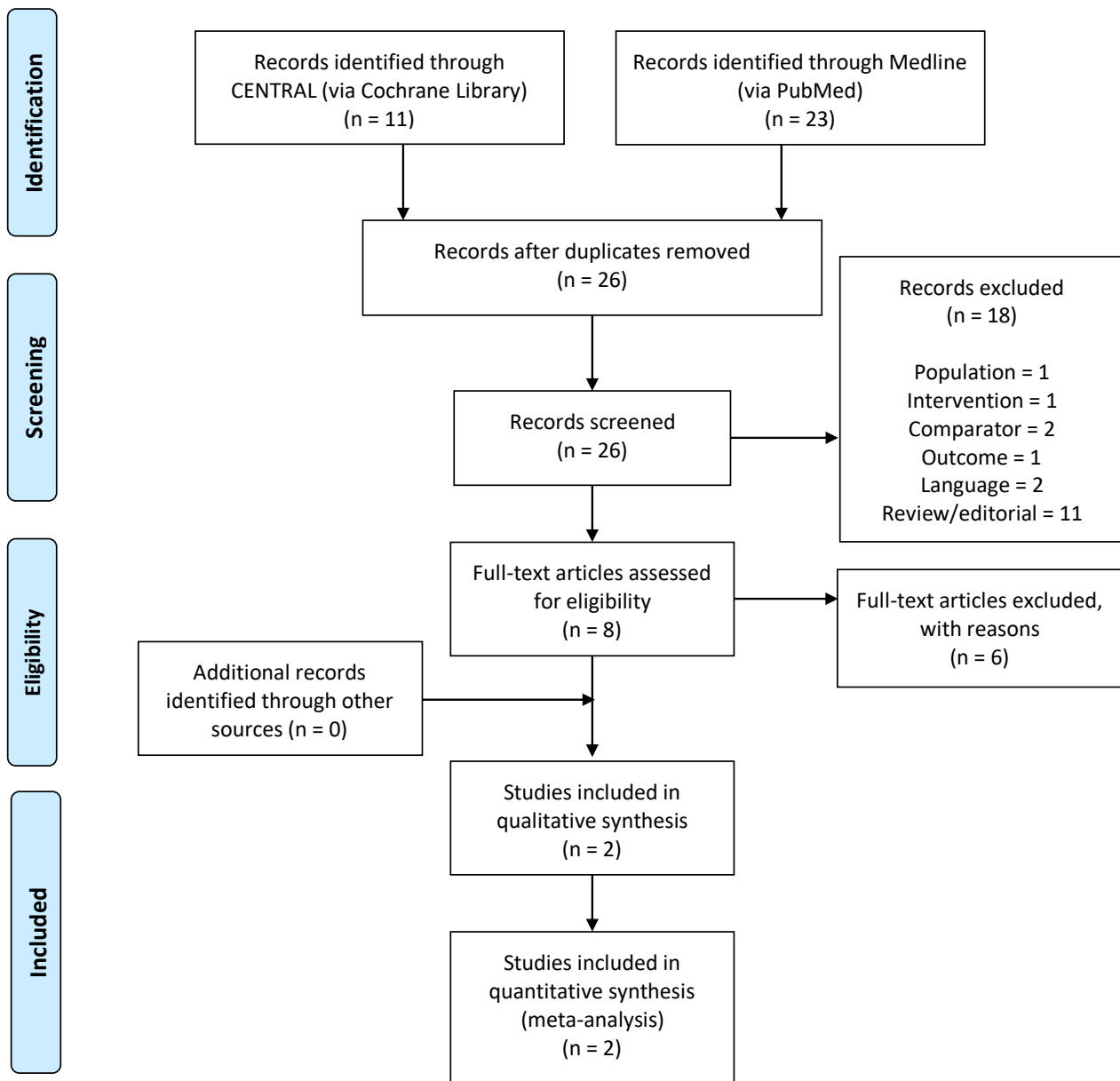
4 Literature search

The following electronic databases were searched 29.01.2020 for randomised controlled trials (RCT) studies: MEDLINE via PubMed and CENTRAL via Cochrane Library. The search strategy was carried out as defined in the protocol and no date limit was applied to the electronic searches. Results of the searches are illustrated in Table A 2 and Table A 3.

Primary screening was performed by two reviewers who independently reviewed each reference (title and abstract) identified by the literature search, applied study selection criteria, and decided on whether to include or exclude the reference at that stage. Secondary screening included obtaining the full-text articles for potentially relevant studies identified by primary screening of titles and abstracts. These were independently reviewed by two reviewers against each eligibility criterion.

The systematic database searches identified 34 records. A de-duplication step was performed to remove studies that overlapped across the databases; 8 of the studies were identified as duplicates and excluded. The remaining 26 studies were screened based on the information reported in their titles and/or abstracts. Of these, 18 records were excluded, and 8 records were included. The 8 records were further assessed for eligibility for this review by full-text screening, which resulted in exclusion of 6 publications and inclusion of 2 publications. No additional records were identified through other sources. Thus, a total of 2 articles were included in this review. Relevant data were then extracted from 1 RCT reported in 2 publications. Figure 1 presents the PRISMA flow diagram of studies identified for clinical review.

FIGURE 1 PRISMA FLOW DIAGRAM



4.1 Relevant studies

The two relevant publications identified through the systematic literature review (SLR) are based on the pivotal phase 3 trial APOLLO for patisiran and form the basis of this application. As requested by the protocol the EMA EPAR for patisiran is included as a reference and consulted. Of note is that the EMA EPAR reports selected results from the APOLLO open-label extension study (ATN-TTR-TTR02-006) with additional 12 months follow-up. In addition, data from 006 OLE study not reported in the EMA EPAR is included to demonstrate the long-term safety and efficacy of patisiran (additional 12 months), which was reported in an abstract from the Peripheral Nerve Society (PNS) Annual Meeting 2019 and in the FDA review of patisiran. All the identified studies included a direct comparison between the intervention and the comparator defined in the protocol.

TABLE 4.1 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis; Adams <i>et al.</i> ; NEJM; 2018(2)	APOLLO / ALN-TTR02-004	NCT01960348	November 2013 - August 2017
Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; González-Duarte <i>et al.</i> ; J Neurol.; 2019 (3)	APOLLO / ALN-TTR02-004	NCT01960348	November 2013 - August 2017

4.2 Main characteristics of included studies

4.2.1 APOLLO

Trial name	APOLLO (ALN-TTR02-004)	
NCT number	NCT01960348	
Objective	To evaluate the safety and efficacy of patisiran (ALN-TTR02) in patients with transthyretin (TTR) mediated amyloidosis	
Publications – title, author, journal, year	<p>Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis; Adams <i>et al.</i>; NEJM; 2018(2)</p> <p>Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; González-Duarte <i>et al.</i>; J Neurol.; 2019 (3)</p> <p>Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis; Minamisawa <i>et al.</i>; JAMA Cardiology; 2019(4)</p> <p>Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis; Solomon <i>et al.</i>; Circulation; 2019(5)</p> <p>Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy; Adams <i>et al.</i>; BMC Neurology; 2017(6)</p>	
Study type and design	APOLLO was a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either patisiran or placebo using an interactive response system (IRS). The randomisation was stratified by three factors: Neuropathic Impairment Score (NIS) (5-49 vs 50-130), early onset V30M (<50 years of age at onset) vs all other mutations (including late onset V30M), and previous tetramer stabilizer use (tafamidis or diflunisal) vs no previous tetramer stabilizer use. No crossover was allowed. The investigators and patients were masked to treatment assignment.	
Follow-up time	Main phase: 18 months follow-up Extension phase: Study 006, additional 12 months data available and up to 5 years planned.	
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Male or female of 18 to 85 years of age (inclusive); - Have a diagnosis of FAP - Neuropathy Impairment Score (NIS) requirement of 5-130 - Meet Karnofsky performance status requirements - Have adequate complete blood counts and liver function tests - Have adequate cardiac function - Have negative serology for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) 	<p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Had a prior liver transplant or is planned to undergo liver transplant during the study period; - Has untreated hypo- or hyperthyroidism; - Has known human immunodeficiency virus (HIV) infection; - Had a malignancy within 2 years, except for basal or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix that has been successfully treated; - Recently received an investigational agent or device

		<ul style="list-style-type: none"> – Is currently taking diflunisal, tafamidis, doxycycline, or tauroursodeoxycholic acid.
Intervention	Patisiran (Onpattro®) (0.3 mg per kilogram of body weight) or placebo intravenously over a period of approximately 80 minutes, once every 3 weeks for 18 months.	
Baseline characteristics	A total of 225 patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive patisiran (148 patients) or placebo (77). The two groups were generally balanced with respect to baseline demographic and clinical characteristics. Overall, 126 patients (56%) were included in the predefined cardiac subpopulation, with a higher percentage in the patisiran group (61%, as compared with 47% in the placebo group). Overall, 138 patients in the patisiran group (93%) and 55 in the placebo group (71%) completed the trial.(7)	
Endpoints (each endpoint measure is described in further detail)	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mNIS+7: modified Neurological Impairment Score +7 <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy – NIS-W (Weakness) – R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale – 10MWT: timed 10-meter walk test – mBMI: modified BMI – COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score 	<p>Exploratory endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> – EQ-5D-5L – NIS+7: Neurological Impairment Score +7 – Cardiac assessments including: <ul style="list-style-type: none"> ○ NT-proBNP (ng/L) ○ Troponin-I (mg/L) ○ LV wall thickness (cm) ○ LV Mass (g) ○ Longitudinal Strain (%) ○ LV ejection fraction (%) ○ 10MWT – Grip strength (kg) – Skin biopsies for nerve fibre density and amyloid
Method of analysis	<p>The analysis of change from baseline of the primary endpoint mNIS+7 score at 18 months, was based on a Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline mNIS+7 score as a continuous covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; ≥50), region (North America, Western Europe, and Rest of World), and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no).(1)</p> <p>All the secondary endpoints were assessed at baseline, Month 9, and Month 18 with the exception of mBMI which was assessed at baseline, Day 84, Day 189, Day 357, Day 462 and Day 546 (which was used as the Month 18 assessment). Secondary efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the primary analysis of mNIS+7 while adjusting for baseline value of the endpoint being modelled.(1)</p> <p>All safety analyses were performed on the safety population. AEs were coded using MedDRA (version 18.0).</p>	
Subgroup analyses	The cardiac subpopulation was defined within an amendment and included patients with evidence of pre-existing cardiac amyloid involvement, defined as patients with baseline left ventricular (LV) wall thickness ≥1.3 cm and no aortic valve disease or hypertension in medical history.(1)	

4.2.2 ALN-TTR02-006 OLE

Trial name	ALN-TTR02-006 (Open-label extension)
NCT number	NCT02510261
Objective	To evaluate the safety and efficacy of long-term dosing with ALN-TTR02 (patisiran) in patients with transthyretin (TTR) mediated amyloidosis (ATTR).
Publications – title, author, journal, year	Data for additional 12 weeks follow-up partly published in EMA EPAR at time of submission. Additional results presented in a PNS conference abstract (Polydefkis 2019(8)) Publications with longer follow-up are expected within the near future.
Study type and design	<p>Study 006 is an ongoing multicentre, multinational, open-label extension study. Eligible patients who completed either of the two parent Studies, 003 or 004, were given the option to participate in this study.</p> <p>At the time of the interim Study 006 data cut-off date (14 July 2017), Study 003 was completed and all 25 patients who completed Study 003 had enrolled in Study 006. Study 004 was ongoing; 163 of the 169 patients who completed Study 004 by that time had enrolled in Study 006.</p>

	<p>Patients from Study 004 remained blinded to Study 004 treatment assignment during participation in Study 006 at the time of the interim data cut.</p> <p>Efficacy assessment is, in the EMA EPAR, presented for the smaller subset of approximately 64 patients who had efficacy assessment at 12 months, and in the PNS conference abstract for 189 patients.</p>	
Follow-up time	Additional 12 months follow-up	
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Male or female of 18 to 85 years of age (inclusive); - Have a diagnosis of FAP - Neuropathy Impairment Score (NIS) requirement of 5-130 - Meet Karnofsky performance status requirements - Have adequate complete blood counts and liver function tests - Have adequate cardiac function - Have negative serology for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) 	<p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Had a prior liver transplant or is planned to undergo liver transplant during the study period; - Has untreated hypo- or hyperthyroidism; - Has known human immunodeficiency virus (HIV) infection; - Had a malignancy within 2 years, except for basal or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix that has been successfully treated; - Recently received an investigational agent or device - Is currently taking diflunisal, tafamidis, doxycycline, or tauroursodeoxycholic acid.
Intervention	Patisiran (Onpattro®) (0.3 mg per kilogram of body weight) intravenously over a period of approximately 80 minutes, once every 3 weeks.	
Baseline characteristics	Overall, the mean age at baseline was 61.3 years, 73.9% were male, 79.3% were Caucasian/White. 46.3% of patients had V30M mutations, and 53.7% of patients had non V30M mutations that included 30 different mutations.	
Endpoints (each endpoint measure is described in further detail)	<ul style="list-style-type: none"> - mNIS+7: modified Neurological Impairment Score +7 - Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy - NIS-W (Weakness) - R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale - 10MWT: timed 10-meter walk test - mBMI: modified BMI - COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score - EQ-5D-5L - Cardiac assessments 	
Method of analysis	<p>Efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the APOLLO study while adjusting for baseline value of the endpoint being modelled.(1)</p> <p>All safety analyses were performed on the safety population. AEs were coded using MedDRA (version 18.0).</p>	
Subgroup analyses	NA	

5 Clinical questions

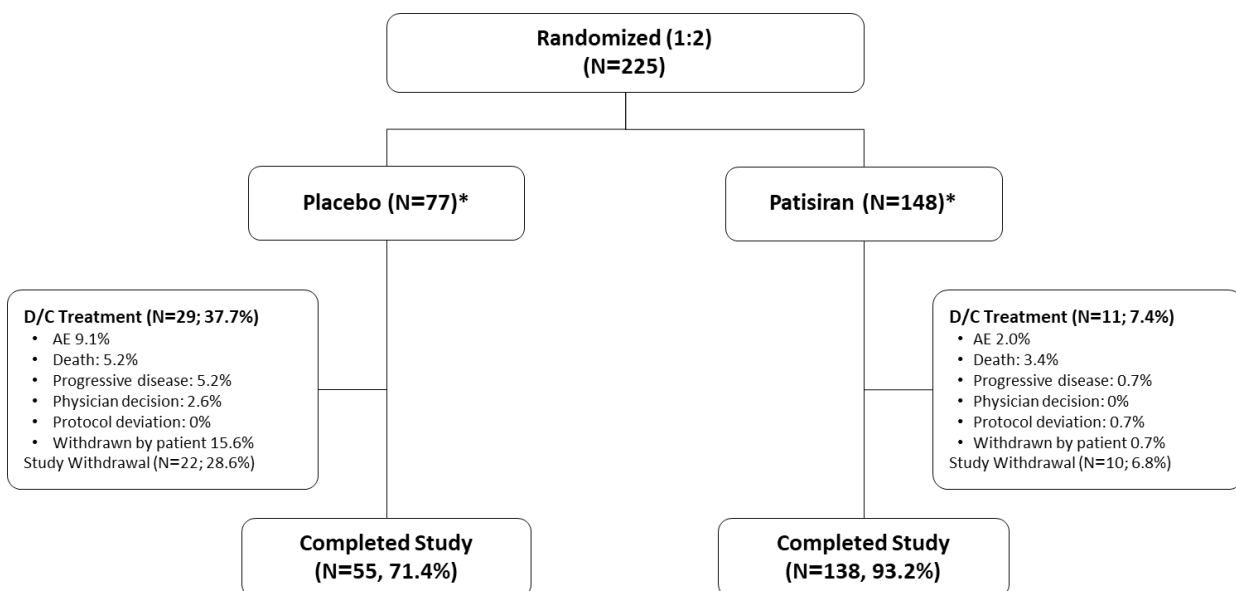
5.1 What is the clinical value of treatment with patisiran in adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) with polyneuropathy compared to placebo?

5.1.1 Presentation of relevant studies

APOLLO (ALN-TTR02-004)

A total of 323 patients were screened for participation in the APOLLO study; 225 patients were randomized. A total of 225 patients were randomized, 148 to the patisiran group and 77 to the placebo group. All randomized patients were treated with study drug. Patients from 19 countries and 44 study centers were randomized and treated. (1) A CONSORT flow diagram of the APOLLO study is illustrated in Figure 2.

FIGURE 2 CONSORT FLOW DIAGRAM OF THE APOLLO STUDY(9)



AE=adverse event; D/C=discontinued; NIS=Neuropathy Impairment Score. *Study populations: modified intent-to-treat (mITT) population: All patients who were randomized and received at least 1 dose of patisiran or placebo (placebo, N=77; patisiran, N=148)
Discontinued (d/c) treatment: patients who permanently stopped treatment prior to the last scheduled dose (Week 78 visit); Discontinued (d/c) study: patients who stopped the study before any Month 18 (Week 79-80) assessments were performed. Progressive disease: patients who stopped treatment due to rapid disease progression. Rapid disease progression: patients who have ≥ 24 -point increase in mNIS+7 from baseline (based on an average of 2 measurements) and FAP Stage progression relative to baseline at 9 months and had no major protocol deviations

Of special note from Figure 2 is that a total of 185 (82.2%) patients completed study treatment, but there was a difference between the patisiran and placebo groups, 92.6% vs. 62.3% respectively. The most common reason for study treatment discontinuation overall was withdrawal of consent by the patient that was lower in the patisiran group compared with the placebo group (1 [0.7%] patisiran, 12 [15.6%] placebo). The reason provided for withdrawal of consent by the 1 patient in the patisiran group was because they “felt traveling fatigue.” Reasons provided for withdrawal of consent in the placebo group were: 9 patients withdrew consent because they “felt worsening of disease” or “felt disease progression”, 1 patient withdrew consent to have a liver transplant, 1 patient was unable to travel to the study center, and 1 patient had advanced disease.

Ten (4.4%) patients did not complete treatment due to AEs; 3 (2.0%) patients in the patisiran group and 7 (9.1%) patients in the placebo group. A total of 13 deaths were reported in the study. For 9 (4.0%) of these patients, death was cited as the reason for not completing treatment (5 [3.4%] patisiran, 4 [5.2%] placebo). None of the reported deaths in this study were considered related to study treatment by the Investigators.

Patients with rapid disease progression had a choice to discontinue or continue study treatment, and those who chose to discontinue treatment were classified as having discontinued treatment due to progressive disease. A total of 5 patients (1 patisiran, 4 placebo) cited progressive disease at 9 months as the reason for treatment discontinuation. Two (2.6%) patients in the placebo group discontinued study treatment due to physician decision. There were no discontinuations from treatment due to physician decision in the patisiran group. One patient in the patisiran-LNP group discontinued treatment due to a protocol deviation (elevated bilirubin levels at baseline); there were no protocol deviations leading to study discontinuation in the placebo group.(1)

In the overall mITT population, the majority of patients (72.4%) were White or Caucasian, 23.1% were Asian and five patients (2.2 %) were Black/African or African American. The majority of patients were from Western Europe (43.6%) followed by North America (20.9%) and Asia (19.6%). A total of 39 different TTR mutations were represented; 57.3% of patients had a non-V30M genotype and 10.2% of patients had early onset V30M.(1,9)

There is a notable difference between treatment groups of more than 10% regarding some baseline demographics/characteristics (Asian or not, V30M or other, cardiac subpopulation yes/no). E.g. a higher proportion of patients in the patisiran group compared with the placebo group had a non-V30M genotype 62.2% vs. 48.1%, respectively. Furthermore 12% more Asian population was recruited in the active group as compared to the placebo group which could explain the higher proportion of non-V30M and cardiac population with patisiran.(1,9) Alnylam performed complementary analyses assessing response rates across subgroups (genotype, pre-specified cardiac subpopulation, race) within each arm which showed no heterogeneity of responses in these subgroups within both arms since a consistent clinical benefit across these specific subgroups was observed.(1)

Of the 225 patients randomized and treated, all were included in the mITT and Safety Population (Table 5.1). A total of 203 (90.2%) patients were included in the PP (per protocol) population for efficacy analysis. Of the twenty-two patients that were excluded from the PP population, 19 were due to absence of either baseline or both 9-month or 18-month mNIS+7 and Norfolk QOL assessments, and 3 were due to major protocol deviations impacting efficacy interpretation. A higher percentage of patients in the placebo group withdrew from the study prior to the 9-month visit, and were not included in PP population.(1)

TABLE 5.1 STUDY ANALYSIS POPULATIONS(1,9)

Population		Placebo	Patisiran	Overall
Modified Intent-to-treat (mITT)	N (%)	77 (100.0)	148 (100.0)	225 (100.0)
Per-protocol (PP)	N (%)	64 (83.1)	139 (93.9)	203 (90.2)
Safety	N (%)	77 (100.0)	148 (100.0)	225 (100.0)

APOLLO (ALN-TTR02-006 Open Label Extension [OLE])

Study 006 is an ongoing multicentre, multinational, open-label extension study. Eligible patients who completed either of the two parent Studies, ALN-TTR02-003 (phase 2) or ALN-TTR02-004 (phase 3), were given the option to participate in this study. Patients in study ALN-TTR02-003 received open-label patisiran

for two years. Patients in the APOLLO study were randomized to patisiran or placebo for 18 months and remained blinded to treatment received during APOLLO (i.e., patisiran or placebo) throughout the ALN-TTR02-006 extension study phase. The objectives of the extension study were to investigate the safety and efficacy of patisiran after long-term dosing of up to five years. Efficacy outcomes of relevance to the review were health-related quality of life (EQ-5D, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy [Norfolk QoL-DN]), the mNIS+7, COMPASS 31, R-ODS, 10 meter walk test, PND and FAP stage, mBMI, and cardiac outcomes. The mNIS+7 was assessed two times independently at least 24 hours apart, but no more than seven days apart. All-cause and cardiovascular mortality and hospitalizations were not evaluated.(1)

All 25 patients who completed Study 003 had enrolled in Study 006. Study 004 was ongoing; 163 of the 169 patients who completed Study 004 by that time had enrolled in Study 006. The full analysis set includes 188 patients; however, at the time of first data cut-off (14 July 2017), efficacy data at week 52 was available for only 64 patients and for 189 patients at September 24, 2018. The safety set includes 184 patients; four patients from ALN-TTR02-004 (patisiran) who were enrolled in ALN-TTR02-003 had not yet received a dose of patisiran during the open-label extension at the time of data cut-off. Efficacy assessment is presented for the smaller subset of approximately 64 patients who had efficacy assessment at Week 52 and the 189 patients who had efficacy assessment at September 24, 2018 .(1,8)

Overall, the mean age at baseline was 61.3 years, 73.9% were male, 79.3% were Caucasian/White. 46.3% of patients had V30M mutations, and 53.7% of patients had non V30M mutations that included 30 different mutations. A total of 184 patients were dosed with patisiran in this study for a mean (SD) of 9 (5.976) months (range 0.7 to 24.6 months).(1)

5.1.2 Results per study

APOLLO (ALN-TTR02-004)

5.1.2.1.1 Median survival

Survival endpoints, including median overall survival, were not included in the APOLLO trial but data from Merlini *et al.* 2016(10) indicate that in patients with a baseline NT-proBNP > 650 ng/L, changes in NT-proBNP of >30% and >300 ng/L in response to interventions are predictive of mortality outcomes.

In the 004 Study, in the cardiac subpopulation, approximately one third of evaluable patients (baseline NT-proBNP \geq 650 ng/L and non-missing 18 month data) on the patisiran arm demonstrated a decrease from baseline in NT-proBNP of >30% and >300 ng/L compared to 0% in the placebo arm.(1)

Post-hoc analyses on hospitalizations and deaths were carried out for all of the patisiran clinical studies. In total, there were 21 deaths reported in the patisiran development programme, all of which occurred in hATTR patients participating in the pivotal studies 003, 004 and 006. None of the 21 deaths was considered related to study treatment by the investigators. The 21 deaths reported in patisiran clinical studies were evaluated by an external, independent adjudication committee to classify whether the deaths were of cardiovascular (CV), non-cardiovascular (non-CV), or unknown origin.(1)

The majority of deaths were cardiovascular in nature and consistent with those expected in this patient population. A reduction in event rate of approx. 50%, for all-cause hospitalization and mortality and approx. 45% for cardiac hospitalization and all-cause mortality were observed for patisiran compared to placebo (Table 5.2).(11)

TABLE 5.2 SUMMARY OF HOSPITALIZATION AND/OR ALL-CAUSE DEATH (MITT POPULATION) IN THE APOLLO STUDY(1)

Category	Placebo (N=77)	Patisiran (N=148)
Total duration of exposure, years	96.1	218.9
Deaths, n (%)	6 (7.8)	7 (4.7)
Rate of death per 100 patient-years (95% CI)	6.2 (2.5–12.7)	3.2 (1.4–6.2)
Patients with all-cause hospitalization, n (%) ^a	30 (39.0)	50 (33.8)
Patients with any hospitalization and/or death, n (%) ^a	31 (40.3)	51 (34.5)
Hospitalization and/or death per 100 patient-years (95% CI) ^c	71.8 (56.1–90.1)	34.7 (27.5–43.1)
Patients with cardiac hospitalizations, n (%) ^d	10 (13.0)	18 (12.2)
Patients with cardiac hospitalization and/or death, n (%) ^d	12 (15.6)	20 (13.5)
Cardiac hospitalization and/or death per 100 patient-years (95% CI) ^c	18.7 (11.4–28.8)	10.1 (6.4–14.9)

Abbreviations: CI=confidence interval; mITT=modified intent to treat; N, n=number of patients

A: treatment-Emergent SAEs which required inpatient hospitalizations or prolongation of existing hospitalization (and/or resulted in death). B: rate per 100-patient year (py) is defined as number of patients divided by cumulative follow-up time x 100, where the follow-up time for each patient is calculated as the minimum of the time when the first event occurred (years) or the total duration of exposure (years). C: rate per 100-patient year (py) is defined as number of events divided by total duration of exposure x 100. 95% CIs are computed based on the profile likelihood function. D: Treatment-Emergent SAEs with SOC=Cardiac Disorders which required inpatient hospitalizations or prolongation of existing hospitalization (and/or Treatment-Emergent SAEs resulted in death).

Based on the data available from the APOLLO study it is not possible to estimate whether patisiran meets the median survival minimal clinical important difference (MCID) of 6 months, as defined in the protocol.

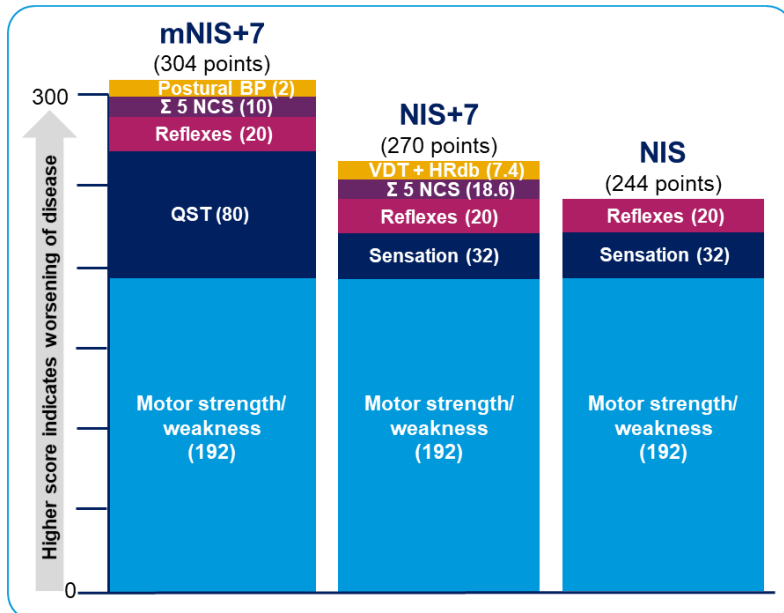
5.1.2.1.2 mNIS+7

The primary objective of the APOLLO study was to determine the efficacy of patisiran for neuropathy by evaluating the difference between the patisiran and placebo groups in the change from baseline of mNIS+7 score at 18 months. The mNIS+7 used in APOLLO was specifically modified from the original NIS+7 to better characterise and quantify sensation anywhere on the body, autonomic function, and nerve conduction changes associated with hATTR amyloidosis progression.(12) The original NIS+7 was developed for trials with diabetic sensorimotor polyneuropathy and while it adequately assessed weakness and muscle stretch reflexes, it did not capture the loss of sensation, autonomic dysfunction and nerve conduction abnormalities which are symptoms of hATTR amyloidosis progression.(12) The modified NIS+7 (mNIS+7) was developed specifically for monitoring progression of neurologic impairment in hATTR amyloidosis patients. The modifications address the limitations of the NIS+7 for the hATTR amyloidosis patient population and increase the sensitivity and dynamic range of the composite score in order to better measure progression of neurologic impairment in a heterogeneous group of patients with hATTR amyloidosis.(1) The different components of the mNIS+7 include:

- Neurologic examination of lower limbs, upper limbs, and cranial nerves (NIS weakness [NIS-W] and reflexes)
- Electrophysiologic measures of small and large nerve fibre function (including nerve conduction studies (NCS) Σ 5 of ulnar, peroneal, and tibial compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and sural and ulnar sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes)
- Smart somatotopic quantitative sensory testing (S ST QSTing; including touch pressure and heat pain) at defined locations on the body
- Autonomic function (postural hypotension scored on a grading of function from normal [0 points] to very reduced (2 points))

An increase in mNIS+7 score, or in any of its components, indicates worsening impairment(6). The difference between NIS, NIS+7 and mNIS+7 is illustrated below in Figure 3:

FIGURE 3 DIFFERENCE OF INCLUDED DOMAINS IN NIS, NIS+7 AND mNIS+7



The figure illustrates the difference of included domains between the NIS, NIS+7 and mNIS+7. The NIS+7 and mNIS+7 were developed to better capture the neurologic impairment in amyloidosis patients.

BP=blood pressure; HRdb=heart rate during deep breathing; mNIS+7=modified Neuropathy Impairment Score; NIS=Neuropathy Impairment Score; NCS=nerve conduction score; mNIS+7=modified Neuropathy Impairment Score; QST=quantitative sensory testing; VDT=vibration detection threshold.

NIS has been shown to correlate with disease stage (FAP stage and PND score) and quality of life thereby supporting the clinical relevance of the NIS score in hATTR amyloidosis. NIS+7 has been validated in diabetic polyneuropathy and has been used in a Phase 3 trial in patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy.(1)

The analysis of change from baseline of mNIS+7 score at 18 months, was based on a MMRM model including baseline mNIS+7 score as a continuous covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region (North America, Western Europe, and Rest of World), and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.(1,9)

Analyses of each of the component of mNIS+7, including NIS-W, NIS-R, QST, Σ5 NCS, and postural blood pressure, were also performed using MMRM models similar to those employed for the primary analysis.(1)

5.1.2.1.2.1 Mean change from baseline

The change from baseline in the mNIS+7 was significantly lower with patisiran than with placebo at 18 months, indicating a benefit with respect to polyneuropathy. The mean (±SD) mNIS+7 at baseline was 80.9±41.5 in the patisiran group and 74.6±37.0 in the placebo group. At 18 months, the least-squares mean (±SE) change in mNIS+7 from baseline was -6.0±1.7 (n=137) with patisiran, as compared with 28.0±2.6 with placebo (n=51) (least-squares mean difference, -34.0 points; 95% confidence interval [CI], -39.9 to -28.1; P<0.001). The effect of patisiran on mNIS+7 was seen as early as 9 months, as depicted in Figure 4.(1,9)

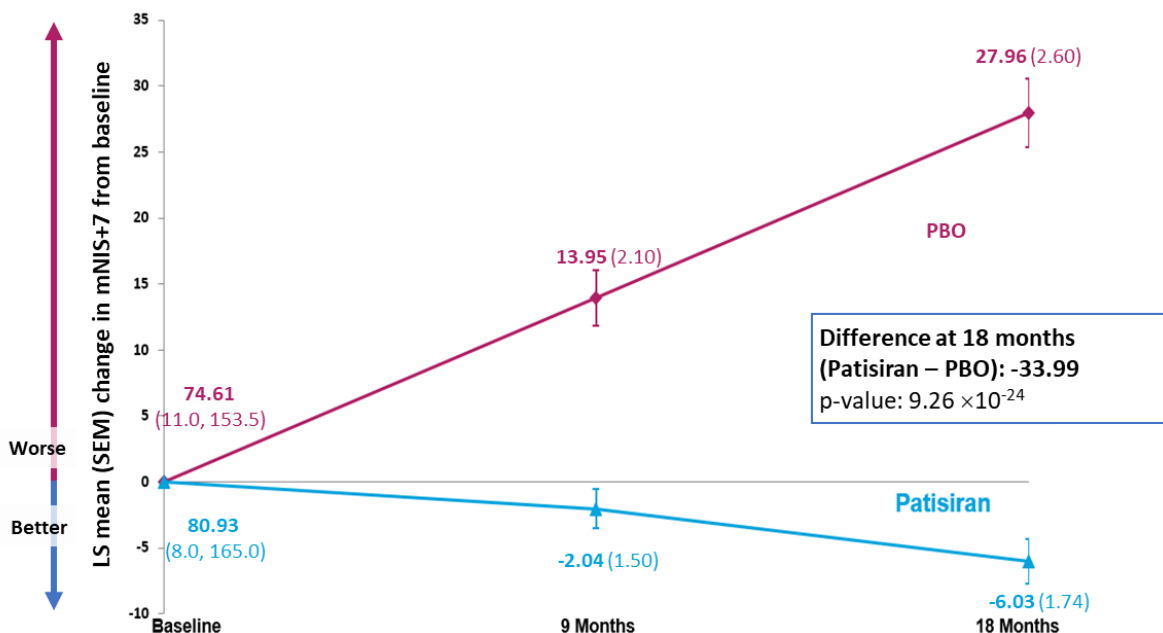
TABLE 5.3 PRIMARY EFFICACY ENDPOINT MNIS+7 AT 18 MONTHS(1)

	Placebo (n=77)	Patisiran (n=148)
Mean (SD) score at baseline	74.61 (37.04)	80.93 (41.51)
N at 18 months	51	137
Mean (SD) score at 18 months	101.09 (45.35)	75.13 (43.18)
Change from baseline, LS Mean (SEM)	27.96 (2.60)	-6.03 (1.739)
95% CI	22.83, 33.09	-9.46, -2.60
LS Mean (SEM) Difference (Patisiran – Placebo)	-33.99 (2.974)	
95% CI	-39.86, -28.13	
p-value	9.26E-24	

CI= confidence interval; LS= least squares; SD= standard deviation; SEM= standard error of the mean.

In the MMRM model, the outcome variable is change from baseline in the mNIS+7. The model includes baseline mNIS+7 score as a covariate and fixed-effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visits interaction, genotype, age at hATTR symptom onset, previous tetramer stabilizer use, and region. Baseline and Month 18 are the average of two assessments performed at least 24 hours but no more than seven days apart.

FIGURE 4 MNIS +7 CHANGE FROM BASELINE OVER TIME FOR PLACEBO AND PATISIRAN



LS = least square; mNIS + 7 = Modified Neurologic Impairment Score +7; SEM = standard error of the mean.

Seventeen patients were not included in the MMRM model for the primary analysis due to missing both Month 9 and Month 18 assessment [16 patients (9 placebo, 7 patisiran)] and 1 patients was censored before Month 9 due to alternative treatment for hATTR amyloidosis [1 patient (1 placebo, 0 patisiran)]. For the Month 9 and Month 18 mNIS+7 assessments, 208 patients were organized in the following non-overlapping categories and included in the MMRM model for the primary analysis:

- Both Month 9 and Month 18 assessments are available and uncensored [(188 patients (51 placebo, 137 patisiran))]
- Only Month 9 assessment available but missing Month 18 assessment [13 patients (10 placebo, 3 patisiran)]
- Censored after Month 9 due to alternative treatment for hATTR amyloidosis [7 patients (6 placebo, 1 patisiran)]

As already noted the dropout rate in the placebo group was higher than in the patisiran group, and the reasons provided for withdrawal of consent in a majority of patients in the placebo group was “worsening of disease” or “disease progression”. Comparing dropouts vs completers within each group, the mNIS+7 median change at Month 9 (based on last observation carried forward [LOCF]) was 28 vs 12 points for the placebo group, and -3.5 vs 0.5 points for the patisiran group, respectively. This suggests that placebo dropouts generally had a worse outcome compared with completers, while some patisiran dropouts derived benefit from treatment before withdrawal.(13)

5.1.2.1.2.2 Mean change from baseline FAP stage 1 and 2-3

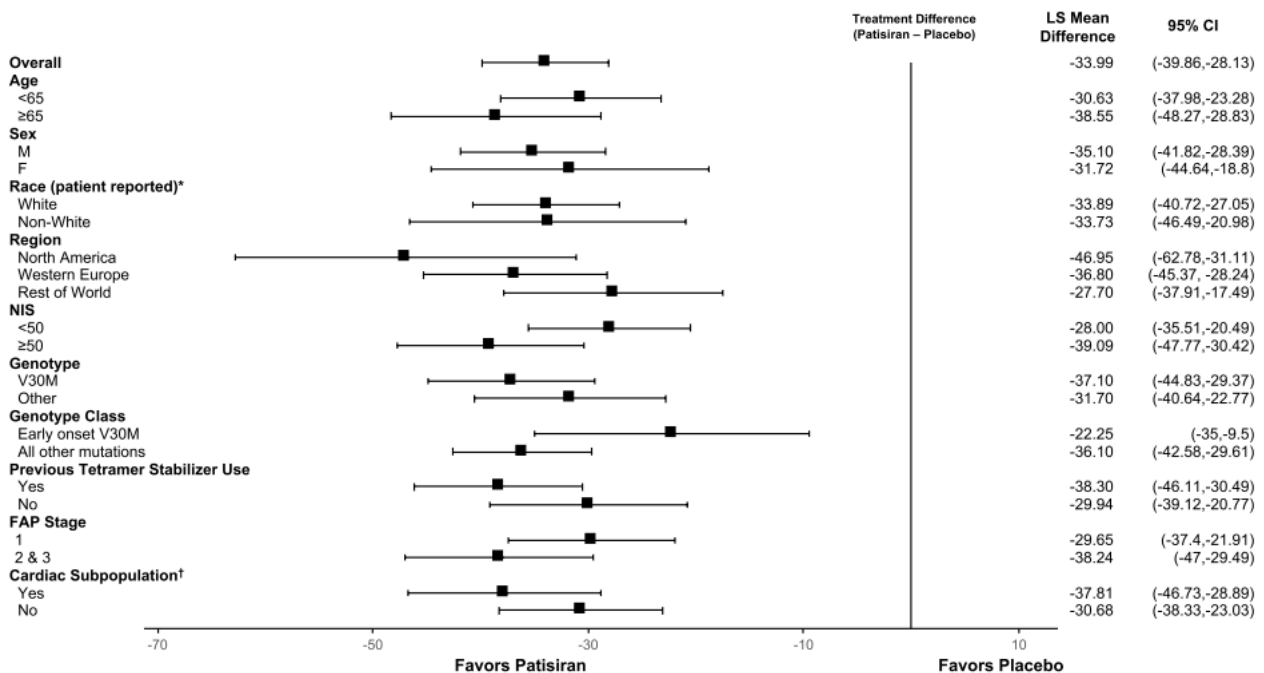
The mNIS+7 values at baseline and change from baseline to Month 18 for the mITT population were analysed for age, sex, race, region, NIS at baseline, genotype, genotype class, previous tetramer use, and FAP stage at baseline. The data indicate a consistent and robust effect of patisiran on neuropathy impairment across all evaluated subgroups, including FAP stage 1 and 2-3 (Table 5.4 and Figure 5). The results in the below table are presented for FAP stage 1 and 2-3, as one patient with FAP stage 3 was included in the placebo group. The patient was at screening FAP 2 and progressed to FAP 3 in between time of screening and study start.

TABLE 5.4 SUBGROUP ANALYSIS OF MEAN CHANGE FROM BASELINE TO MONTH 18 IN MNIS+7

FAP stage	Treatment arm	N	Baseline mean	Change (LS Mean)	LS Mean difference
1	Patisiran	67	52.02	-5.17	-29.65 95% CI: -37.40, -21.91
	Placebo	37	45.47	24.48	
2-3	Patisiran	81	104.85	-4.18	-38.24 95% CI: -47.0, -29.49
	Placebo	40	101.58	34.06	

Abbreviations: CI=confidence interval; FAP=familial amyloidosis with polyneuropathy; LS=least square; mITT=modified intent-to-treat; mNIS+7=Modified Neurologic Impairment Score +7; N=number of patients; Notes: In the MMRM model, the outcome variable was change from baseline in mNIS+7 total score. The model includes baseline mNIS+7 score as covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by- visit interaction and genotype.

FIGURE 5 SUBGROUP ANALYSIS OF MNIS+7



Abbreviations: CI=confidence interval; F=female; FAP=familial amyloid polyneuropathy; LS= least squares; M= male; mNIS+7= modified Neurologic Impairment Score +7; NIS=Neurologic Impairment Score. *Race was patient reported, Non-White subgroup: patients who identified themselves as Asian, American Indian or Alaska Native, Black or African American, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or Other; patients who did not report race or reported more than one race were not counted in either subgroup. † Cardiac subpopulation: patients with a baseline left ventricular wall thickness of 13 mm or more in the absence of a history of aortic valve disease or hypertension.

5.1.2.1.2.3 Proportion of patients with mean change ≤ 0

The number of patients with a change from baseline in mNIS+7 of <0 points was evaluated as a prespecified analysis. At 18 months, 56.1% of the patients who received patisiran had an improvement (change in mNIS+7 score <0) in the mNIS+7, as compared with 3.9% of the patients who received placebo. Resulting in a difference in proportions of 52.2% (95% CI: 43.1, 61.3) and a significant odds ratio of 39.9 (95% CI: 11.0, 144.4). (9,13) The odds ratio was transformed into risk ratio (RR) based on the method specified in the DMC methods guideline appendix 2. The assumed control group rate was based the event rate in the placebo-arm (3/77=0.039), resulting in a RR of 15.85 (95% CI: 7.91, 21.90).

TABLE 5.5 BINARY ANALYSES OF MNIS+7

	Placebo (N=77)	Patisiran (N=148)
< 0-point increase in mNIS + 7 score at Month 18 (N, %)	3 (3.9)	83 (56.1)
≥ 0 -point increase in mNIS + 7 score at Month 18 (N, %)	48 (62.3)	54 (36.5)
Missing (No mNIS+7 value at month 18) (N, %)	26 (33.8)	11 (7.4)
Proportion of patients with < 0-point increase (95% CI)	3.9 (0.0, 8.2)	56.1 (48.1, 64.1)
Difference in proportions (Patisiran – Placebo) (95% CI)	52.2 (43.1, 61.3)	
Odds ratio (95% CI)^a	39.9 (11.0, 144.4)	
Risk ratio (95% CI)	15.85 (7.9, 21.9)	
p-value	1.823E-15	

Abbreviations: mNIS+7=modified Neuropathy Impairment Score; CI = confidence interval.

Data collected post-alternative treatment are excluded from analysis Notes: To determine the proportion of patients with <0 - or <10 -point increase, the denominator is the total number of patients, including patients with missing data. A) Odds ratio are from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by genotype.

The difference in proportion of patients with a mNIS+7 change of ≤ 0 between patisiran and placebo reported in the APOLLO study meets and exceeds the 10% MCID specified in the DMC protocol. Based on the inferential threshold for positive outcomes, depicted in table 2 of the DMC methods guide, the lower confidence interval of patisiran is above the threshold for high added value (LL >1.33). Hence, the most appropriate preliminary added value categorization for the difference in proportion of patients with a mNIS+7 change of ≤ 0 is high added value.

As per request from the DMC a sensitivity analysis of the proportion of patients with mean change ≤ 0 carried out on the data for patients with evaluations at both baseline and 18 months, hence excluding patients with missing data (placebo n=26 and patisiran=11). Based on the available data (n=51 placebo and n=137 patisiran) the risk ratio is 10.29 (95% CI: 3.40, 31.13). Please note that this sensitivity analysis is a crude calculation of RR with 95% confidence interval. It is worth noting that the analysis including patients with missing data is considered the accurate and most conservative approach as patients that die or discontinue treatment for any reason are not expected to remain stable or improve, and would never end up in the group with a mNIS+7 change of ≤ 0 .

TABLE 5.6 SENSITIVITY ANALYSIS OF mNIS+7 EXCLUDING PATIENTS WITH MISSING DATA

	Placebo (N=77)	Patisiran (N=148)
< 0-point increase in mNIS + 7 score at Month 18 (N, %)	3 (3.9)	83 (56.1)
≥ 0-point increase in mNIS + 7 score at Month 18 (N, %)	48 (62.3)	54 (36.5)
Risk ratio (95% CI)	10.29 (3.40, 31.13)	
p-value	<0.0001	

Abbreviations: mNIS+7=modified Neuropathy Impairment Score; CI = confidence interval.

5.1.2.1.2.4 Results for each component of mNIS+7

mNIS+7 is a composite score with five main parts. Motor skills are clearly dominating while autonomic function only contributes less than 1% of the total score. The electrophysiological tests may be less subjective, but don't add any new information than clinical motor examination and QST of touch pressure. Reflexes decline with increasing sensory and /or motor affection and do not represent any other specific function. Thus, large myelinated nerve fibres are assessed several times which will amplify or reduce the total score. What appears as an improvement from baseline of mNIS+7 in the patisiran treated patients is completely dependent on the score change in QST component.(1)

There is a great variability in QST reliability. Other data than QST on sensory nerves and their function (nerve density in skin biopsies) as well as QoL assessments by the patients are not consistent with improvement in sensory function and symptoms. However, it is agreed that all 5 components of the mNIS+7 scales showed significant treatment effects compared to placebo. The mNIS+7 composite has not been used in clinical trials before and weighting is different for each component with NIS-W and QST driving the total scoring.(1)

Relative to baseline, all component scores worsened in placebo patients, as depicted in Table 5.7 which show the change from baseline to month 18 for the five different components of mNIS+7. Patients in the patisiran group showed an improvement relative to baseline in QST (-6.0 points) and postural blood pressure (-0.2 points); other components were stable.

TABLE 5.7 mNIS+7 COMPONENT CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 18(1)

mNIS +7 component		Placebo N=77	Patisiran N=148
Neurologic Impairment Score – Weakness (NIS-W) (192 points max. possible available)	Baseline mean (SD)	29.03 (22.95)	32.69 (25.23)
	N	51	137
	LS Mean (SEM) change from baseline at Month 18	17.93 (1.959)	0.05 (1.306)
	95% CI	14.07, 21.79	-2.52, 2.63
	LS Mean (SEM) difference (Patisiran – Placebo)	-17.87 (2.254)	
	95% CI	-22.32, -13.43	
Neurologic Impairment Score – Reflexes (NIS-R) (20 points max. possible available)	Baseline mean (SD)	12.75 (5.90)	12.81 (6.07)
	N	61	141
	LS Mean (SEM) change from baseline at Month 18	0.75 (0.376)	0.22 (0.267)
	95% CI	0.01, 1.49	-0.31, 0.74
	LS Mean (SEM) difference (Patisiran – Placebo)	-0.54 (0.430)	
	95% CI	-1.39, 0.31	
Quantitative Sensory Testing (QST)	Baseline mean (SD)	24.8 (15.34)	27.2 (17.73)
	N	51	137

(80 points max. possible score)	LS Mean (SEM) change from baseline at Month 18	7.0 (1.47)	-6.0 (0.98)
	95% CI	4.1, 9.9	-8.0, -4.1
	LS Mean (SEM) difference (Patisiran – Placebo)	-13.05 (1.66)	
	95% CI	-16.3, -9.8	
Nerve Conduction Studies Sum of Five Attributes (NCS Σ 5) (10 points max. possible score)	Baseline mean (SD)	7.43 (2.24)	7.58 (2.32)
	N	51	137
	LS Mean (SEM) change from baseline at Month 18	1.02 (0.138)	-0.03 (0.090)
	95% CI	0.75, 1.29	-0.21, 0.15
	LS Mean (SEM) difference (Patisiran – Placebo)	-1.04 (0.157)	
	95% CI	-1.35, -0.74	
Postural Blood Pressure (BP) (2 points max. possible score)	Baseline mean (SD)	0.6 (0.74)	0.7 (0.79)
	N	51	137
	LS Mean (SEM) change from baseline at Month 18	0.1 (0.08)	-0.2 (0.05)
	95% CI	-0.1, 0.2	-0.3, -0.1
	LS Mean (SEM) difference (Patisiran – Placebo)	-0.3 (0.10)	
	95% CI	-0.5, -0.1	

Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least square; SEM=standard error of the mean.

5.1.2.1.3 Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS-31)

The COMPASS-31 has been used to assess autonomic symptoms in patients with diabetic neuropathy and small fiber polyneuropathy and is considered a valid instrument in these patients. COMPASS-31 was adopted for use in the clinical studies of patisiran to capture the debilitating autonomic dysfunction of the patients with hATTR amyloidosis.(1,14) A total weighted and summed score (range 0-100) based on 6 domains (orthostatic intolerance, vasomotor, secretomotor, GI, bladder, and pupillomotor), with higher scores indicating more autonomic symptoms.(1,14)

Secondary efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the primary analysis of mNIS+7 while adjusting for baseline value of the endpoint being modelled.(1,14)

205 of 225 (91%) patients contributed to the primary analysis of change from baseline in COMPASS-31 score. All (100%) of the 205 patients had an evaluable 9- month COMPASS 31 assessment and 189 (92.1%) of the 208 patients also had an evaluable 18-month COMPASS 31 assessments. A total of 20 (9%) patients didn't contribute to the primary analysis. 16 of these patients didn't contribute to primary analysis for mNIS+7 due to study discontinuation prior to month 9 assessment. Three additional patients completed the study but did not contribute to the COMPASS-31 primary analysis due to absence of baseline assessment (n=3, 1 in placebo group and 2 in patisiran group). One patient (placebo group) had rapid disease progression at 9 months and withdrew from study on Day 271 without obtaining a postbaseline COMPASS 31 assessment.

Relative to baseline, the patisiran group showed an improvement of COMPASS-31, in contrast the placebo group showed a numerical worsening.(1)

TABLE 5.8 COMPASS-31 CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 18(1)

COMPASS-31	Placebo (n=77)	Patisiran (n=148)
Baseline scores, Mean (SD)	30.31 (16.37)	30.61 (17.58)

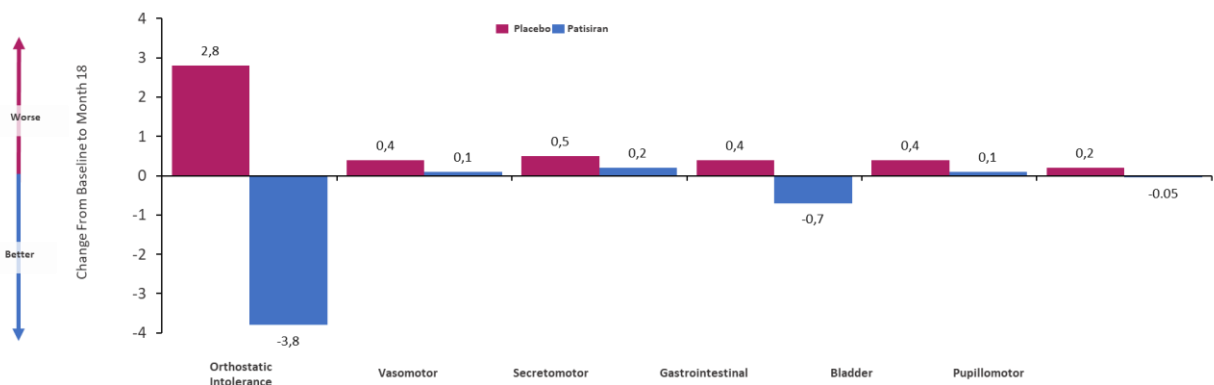
N at 18 months	53	136
Actual at 18 Months (SD)	33.11 (17.58)	25.61 (17.05)
Change from baseline, LS Mean (SEM) 95% CI	2.24 (1.94) -1.59, 6.06	-5.29 (1.30) -7.85, -2.72
LS Mean (SEM) difference 95% CI p-value	-7.53 (2.21) -11.89, -3.16 0.0008	

Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least squares; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

The model includes baseline score as covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline NIS, genotype, age at hATTR symptom onset, previous tetramer stabilizer use and region. a LS means, SEM, differences in LS means, 95% Cis and Month 18 p-value from MMRM model

Overall, patients in the patisiran group had improved autonomic symptom scores across all domains of the COMPASS-31 compared with placebo at 18 months. In the patisiran group, improvement compared to baseline was seen for the orthostatic intolerance and gastrointestinal domains that contribute most to the overall COMPASS-31 score.(1)

FIGURE 6 MEAN CHANGE FROM BASELINE TO MONTH 18 IN COMPASS-31 TOTAL SCORE AND DOMAIN SCORES (MITT POPULATION)



Abbreviations: COMPASS 31=composite autonomic symptom score; mITT=modified intent-to-treat.

5.1.2.1.4 Modified body-mass index (mBMI)

mBMI is a measure of nutritional status calculated as the product of BMI (weight in kilograms divided by the square of height in meters) and serum albumin (g/L). Patients with hATTR amyloidosis often have poor nutritional status and overall weight loss due in part to severe gastrointestinal manifestations and in part due to cardiac disease.(1) The mBMI correlates with neurological function and gastrointestinal symptoms in hATTR patients.(15) Lower values indicated worse nutritional status.

Secondary efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the primary analysis of mNIS+7 while adjusting for baseline value of the endpoint being modelled.(1,9)

208 of 225 (96.9%) patients contributed to the primary analysis of change from baseline in mBMI. 185 of these patients had 18-month assessments. A total of 7 (4%) patients did not contribute to the primary

analysis. Most (6 of 7) of these patients withdrew from the study prior to the first post baseline mBMI assessment on Day 84. One patient discontinued treatment due to adverse events prior to the first post baseline mBMI assessment and withdrew from study due to death.

Relative to baseline, the patisiran group showed a limited numerical decrease from baseline in mBMI, in contrast the placebo group showed a significant decrease in mBMI at 18 months.(1,9) The mean change from baseline in percentage for patisiran and placebo was -0.6% and 9.8% respectively, resulting in a difference of 10.4%.

TABLE 5.9 MEAN CHANGE FROM BASELINE TO MONTH 18 IN mBMI (MITT POPULATION)(1,9)

mBMI	Placebo N=77	Patisiran N=148
Baseline Mean (SD)	989.9 (214.19)	969.7 (210.45)
N at 18 months	52	133
Actual at 18 Months, Mean (SD)	892.7 (221.10)	975.4 (228.56)
Change from baseline, LS Mean (SEM) 95% CI	-119.4 (14.51) -148.0, -90.8	-3.7 (9.57) -22.6, 15.1
LS Mean (SEM) treatment difference 95% CI p-value	115.7 (16.91) 82.4, 149.0 8.832E-11	

Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least squares; mBMI=modified body mass index; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean. Data collected post alternative treatment are excluded from analysis. The model includes baseline score as covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline NIS, genotype, age at hATTR symptom onset, previous tetramer stabilizer use and region. a LS means, SEM, differences in LS means, 95% CIs and Month 18 p-value from MMRM model

The difference in mean change from baseline in percentage for patisiran and placebo reported in the APOLLO study meets and exceeds the 10% MCID specified in the DMC protocol, indicating a meaningful clinical important difference.

5.1.2.1.5 Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy

The Norfolk QoL-DN is a nerve fiber specific QoL tool that was developed for patients with diabetic neuropathy. In an observational cross-sectional natural history study it was demonstrated that the Norfolk QoL-DN is reliable and valid in assessing quality of life in patients with hATTR amyloidosis(16). The Norfolk QoL-DN consists of 35 scored questions across five domains that comprise the total score. The total score ranges from -4 (best possible quality of life) to 136 points (worst possible quality of life). The domains measure quality of life pertinent to all aspects of polyneuropathy in hATTR amyloidosis, including large and small nerve fiber function, autonomic function, symptoms, and activities of daily living.(1)

Secondary efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the primary analysis of mNIS+7 while adjusting for baseline value of the endpoint being modelled.(1,9)

Two hundred six of 225 (91.6%) patients contributed to the analysis of change from baseline in Norfolk QoL-DN. All of the 206 patients had an evaluable 9-month Norfolk QoL-DN assessment, and 185 (89.8%) of the 206 patients also had an evaluable 18-month Norfolk QoL-DN assessment(1).

A total of 19 (8.4%) patients (12 patients in the placebo group and 7 patients in the patisiran group) did not have evaluable post-baseline Norfolk QoL-DN assessments, and therefore did not contribute to the primary analysis. Seventeen of these patients are the same patients who did not contribute the primary mNIS+7 analysis. Two additional patients did not contribute to the Norfolk QoL-DN analysis: one patient in the

placebo group completed the study but did not have a baseline Norfolk QoL-DN assessment, and one patient in the placebo group was determined to have met the criterion for rapid disease progression at 9 months, discontinued study treatment and started diflunisal treatment, but stayed in the study.

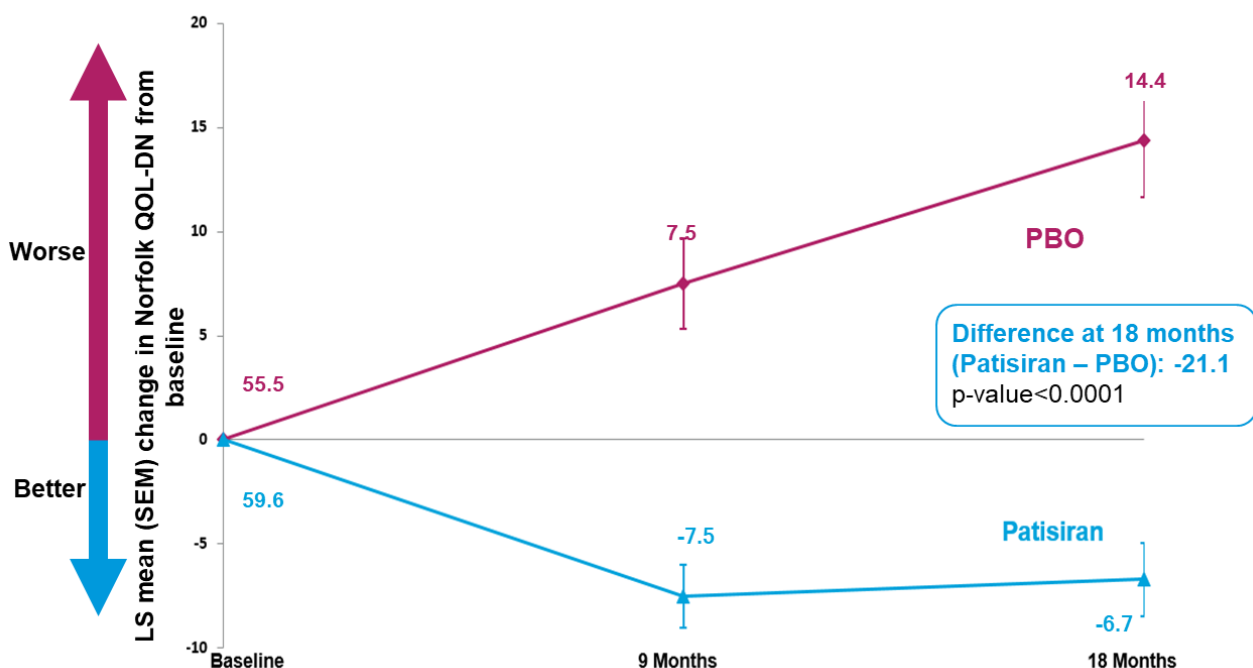
5.1.2.1.5.1 Mean change from baseline

The change from baseline in the Norfolk QOL-DN score was significantly lower with patisiran than with placebo at 18 months, indicating better quality of life with patisiran. At baseline, the mean (\pm SD) Norfolk QOL-DN score was 59.6 ± 28.2 in the patisiran group and 55.5 ± 24.3 in the placebo group. At 18 months, the least-squares mean (\pm SE) change in the Norfolk QOL-DN score from baseline was -6.7 ± 1.8 with patisiran, as compared with 14.4 ± 2.7 with placebo (least-squares mean difference, -21.1 points; 95% CI, -27.2 to -15.0 ; $P < 0.001$). Consistent effects in favor of patisiran were noted in Norfolk QOL-DN scores across all subgroups. At 18 months, 51% of the patients who received patisiran had an improvement (decrease from baseline at 18 months) in the Norfolk QOL-DN score, as compared with 10% of those who received placebo.(1,9)

TABLE 5.10 NORFOLK QOL-DN CHANGE FROM BASELINE OVER TIME (MITT POPULATION)(1)

Norfolk QoL-DN	Placebo N=77	Patisiran N=148
Baseline, Mean (SD)	55.5 (24.34)	59.6 (28.18)
N at 18 months	49	136
Month 18, Mean (SD)	71.7 (29.26)	55.4 (30.62)
Change from baseline, LS Mean (SEM)	14.4 (2.73)	-6.7 (1.77)
95% CI	9.0, 19.8	-10.2, -3.3
LS Mean (SEM) treatment difference	-21.1 (3.10)	
95% CI	-27.2, -15.0	
p-value	1.103E-10	

TABLE 5.11 NORFOLK QOL-DN CHANGE FROM BASELINE OVER TIME (MITT POPULATION)(1)

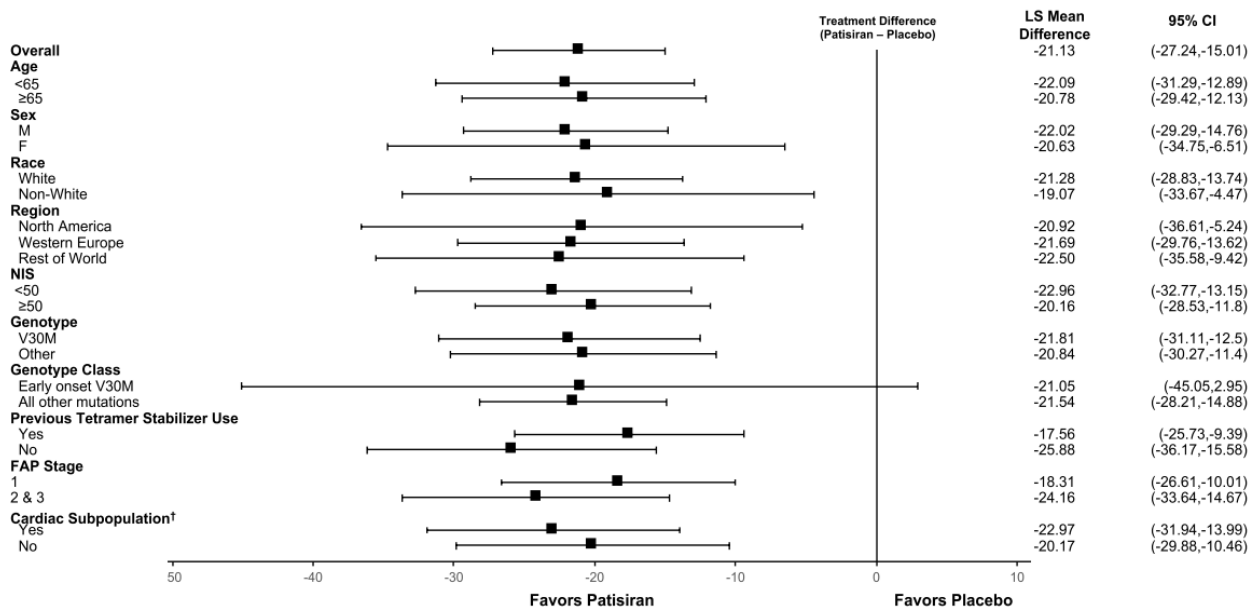


5.1.2.1.5.2 Mean change from baseline FAP stage 1 and 2-3

Subgroup analysis for Norfolk QoL-DN included analysis by baseline demographic and disease characteristics, and by the most frequent TTR genotypes as described below.

A consistent treatment effect of patisiran on Norfolk QoL-DN was observed across all subgroups, as demonstrated by a difference favouring patisiran compared to placebo in quality of life across a broad range of demographic and baseline disease characteristics (as shown in Figure 7 below). Subgroups evaluated included the following: age (<65; ≥65), gender, race (white, non-white), region (North America, Western Europe, Rest of World), NIS (< 50; ≥ 50), genotype (V30M; non-V30M), genotype class (Early onset V30M; Other), previous tetramer use, FAP stage (I; II & III) and cardiac subpopulation.

FIGURE 7 NORFOLK QOL-DN CHANGE FROM BASELINE OVER TIME PER SUBGROUP(1,9)



Abbreviations: F=female; FAP=familial amyloidosis with polyneuropathy; M=male; mITT=modified intent to treat; NIS=Neuropathy Impairment Score; V30M=valine to methionine mutation

A consistent treatment effect of patisiran on Norfolk QoL-DN was observed across all FAP stages, with LS mean differences of -18.31 (95% CI: -26.61, -10.01) and -24.16 (95% CI: -33.64, -14.67) for FAP 1 and 2-3, respectively.(1,9)

TABLE 5.12 NORFOLK QOL-DN CHANGE FROM BASELINE OVER TIME (MITT POPULATION)(1)

Norfolk QoL-DN	FAP 1	FAP 2-3
LS Mean treatment difference	-18.31	-24.16
95% CI	-26.61, -10.01	-33.64, -14.67

Abbreviations: FAP=familial amyloidosis with polyneuropathy; LS= least squares

5.1.2.1.5.3 Proportion of patients with mean change ≤ 0

The number of patients with an improved QoL as assessed by the Norfolk QoL-DN change from baseline at 18 months in Norfolk QoL-DN score of <0 was evaluated as a post-hoc analysis. In the patisiran group, 51.4% of patients showed an improvement in Norfolk QoL-DN score at 18 months, compared to 10.4% in the placebo group, resulting in a difference of proportion of patients with a mean change ≤ 0 of 41.0% (odds ratio 10.0, 95% CI: 4.4, 22.5 [RR: 5.17, 95% CI: 3.25, 6.95]).(9)

As per request from the DMC a sensitivity analysis of the proportion of patients with mean change ≤ 0 carried out on the data for patients with evaluations at both baseline and 18 months, hence excluding patients with missing data (placebo $n=29$ and patisiran= 12). Based on the available data ($n=48$ placebo and $n=136$ patisiran) the risk ratio is 4.94 (95% CI: 2.12, 11.51). Please note that this sensitivity analysis is a crude calculation of RR with 95% confidence interval. It is worth noting that the analysis including patients with missing data is considered the accurate and most conservative approach as patients that die or discontinue treatment for any reason are not expected to remain stable or improve, and would never end up in the group with a Norfolk-QoL DN score change of ≤ 0 .

The difference in proportion of patients with a Norfolk QoL-DN change of ≤ 0 between patisiran and placebo reported in the APOLLO study meets and exceeds the 10% MCID specified in the DMC protocol. Based on the inferential threshold for positive outcomes, depicted in table 2 of the DMC methods guide, the lower confidence interval of patisiran is above the threshold for high added value ($LL > 1.33$). Hence, the most appropriate preliminary added value categorization for the difference in proportion of patients with a Norfolk QoL-DN change of ≤ 0 is high added value.

5.1.2.1.6 10-meters walk test (10-MWT)

The 10-MWT measures the time it takes a patient to walk a distance of 10 meters. In performing this test, patients were allowed to use ambulatory aids such as a cane or walker. Gait speed is commonly studied in patients with neuropathy and is anticipated to be associated primarily with muscle strength but also with sensation. Besides, it is a measurement of cardiac fitness. The mean self-selected gait speed in healthy subjects ages 10 to 79 years ranged from approximately 1.1 to 1.3 m/s. A walking speed of 1.4 m/s is considered to represent an “extremely fit” individual whereas a walking speed of < 0.8 m/s suggests a patient with more limited community ambulation.(1)

Secondary efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the primary analysis of mNIS+7 while adjusting for baseline value of the endpoint being modelled.(1,9)

209 of 225 (92%) patients contributed to the primary analysis of change from baseline in gait speed. All (100%) of the 209 patients had an evaluable 9 month 10-MWT assessment and 193 (92.3%) of the 209 patients also had an evaluable 18 month 10-MWT assessment. A total of 16 (7%) patients did not contribute to the analysis. All of these patients had withdrawn from the study prior to the 9-month assessment.

5.1.2.1.6.1 Mean change from baseline

Relative to baseline, the patisiran group showed improvement of gait speed (LS Mean 0.08), in contrast the placebo group showed a worsening (LS Mean -0.24), as illustrated in Table 5.13.(1,9) The cardiac subpopulation showed an even greater improvement in 10-MWT with 0.35 m/s (95% CI: 0.24, 0.46).(11)

TABLE 5.13 10-MWT CHANGE FROM BASELINE OVER TIME (MITT POPULATION)(1)

10-MWT	Placebo N=77	Patisiran N=148
Baseline, Mean (SD)	0.79 (0.32)	0.80 (0.40)
N at 18 months	55	138
Month 18, Mean (SD)	0.56 (0.39)	0.85 (0.50)
Change from baseline, LS Mean (SEM)	-0.24 (0.04)	0.08 (0.02)
95% CI	-0.31, -0.16	0.03, 0.12
LS Mean (SEM) treatment difference	0.31 (0.04)	
95% CI	0.23, 0.39	
p-value	1.875E-12	

Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least squares; 10-MWT= 10 minutes walking test; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean. The model includes baseline score as covariate and fixed effect terms including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline NIS, genotype, age at hATTR symptom onset, previous tetramer stabilizer use and region. a LS means, SEM, differences in LS means, 95% Cis and Month 18 p-value from MMRM model

The difference in mean change in 10-MWT from baseline between patisiran and placebo reported in the APOLLO study meets and exceeds the 0.10 m/s MCID specified in the DMC protocol illustrating the clinical importance and relevance of patisiran.

5.1.2.1.7 Adverse events

In total 218 patients with hATTR have been exposed to patisiran during the clinical development program. 179 have been dosed for at least 12 months and 101 for at least 24 months, which is considered as an acceptable size for a safety database of an orphan drug.(1)

The mean duration of study drug in the APOLLO trial (ALN-TTR02-004) was 17.7 months in the patisiran group (N= 148) and 15.0 months in the placebo group (N=77), with 218.9 person-years of exposure in the patisiran group and 96.1 person-years in the placebo group. In the patisiran and placebo groups, respectively, there were 96.6% and 87.0% of patients who had received study drug for at least 6 months, 94.6% and 71.4% of patients who had received study drug for at least 12 months, and 93.2% and 66.2% of patients who had received study drug for at least 15 months.

All safety analyses reported were performed on the safety population (i.e. patients who received at least one dose of the study drug, n=225).(1,9)

5.1.2.1.7.1 Proportion of patients with ≥ 1 serious adverse events (SAE)

The number of patients with SAEs was comparable between the two groups (36% [n=54/148] patisiran vs 40% [n=31/77] placebo).(1,9) In the placebo-controlled study (Study 004), SAEs occurred in 36.5% of the patisiran group and 40.3% of the placebo group. Differences in the SAE profile between the patisiran and placebo groups that occurred with a ≥ 5 percentage point difference were infections and infestations (5.4% patisiran; 11.7% placebo), metabolism and nutrition disorders (2.7% patisiran; 7.8% placebo) and renal and urinary disorders (patisiran 0.7%; placebo 6.5%). The proportion of patients with cardiac SAEs was similar between the patisiran (13.5%) and placebo (13.0%) treatment groups.(1)

In the patisiran group, SAEs reported in $\geq 2\%$ of patients included diarrhea (5.4%), atrioventricular block complete, cardiac failure, cardiac failure congestive, pneumonia and orthostatic hypotension (reported in 2.0% each). All other SAEs were reported in $<2\%$ of patients.(1)

TABLE 5.14 OVERVIEW OF SERIOUS ADVERSE EVENTS (SAEs)(1)

Category	Placebo N=77	Patisiran N=148
At Least 1 SAE, N (%)	31 (40.3)	54 (36.5)
Difference % (Patisiran-Placebo)	-3.8%	
Risk Ratio,	0.91	
95% CI	0.64, 1.28	
p-value	0.58	
At Least 1 SAE Related to Study Drug, N (%)	0	4 (2.7)
Difference % (Patisiran-Placebo)	2.7%	
Risk Ratio,	4.71	
95% CI	0.26, 86.39	
p-value	0.30	

Abbreviations: SAE=serious adverse event.

AEs were coded using MedDRA (version 18.0). Treatment emergent AEs (TEAE) are those with onset during or after the first dose through 28 days

following the last dose of study drug. In addition, any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related is considered a TEAE.

The difference in proportion of patients with ≥ 1 serious adverse event between patisiran and placebo reported in the APOLLO study was not statistically significant and do not meet the 5% MCID specified in the DMC protocol. Based on the inferential threshold for negative outcomes, depicted in table 1 of the DMC methods guide, the preliminary added value categorization for the difference in proportion of patients with ≥ 1 serious adverse event cannot be categorized. Although, the MCID of 5% difference in proportion of patients with ≥ 1 SAEs is not met it should be noted that patisiran demonstrated a reduction in SAE compared to placebo.

5.1.2.1.7.2 Qualitative review of safety profile

Overall, 97% of the patients in each trial group in the APOLLO trial reported adverse events, most of which were mild or moderate in severity. The proportion of patients experiencing AEs was similar in the patisiran (96.6%) and placebo (97.4%) groups. The frequency of severe adverse events (28% in the patisiran group and 36% in the placebo group) and serious adverse events (36% and 40%, respectively) was similar in the two groups. The proportion of patients with an AE leading to discontinuation of the study treatment was lower in the patisiran group than in the placebo group (4.7% [n=7/148] patisiran vs 14.3% [n=11/77] placebo). A higher proportion of patients in the patisiran group than in the placebo group had AEs related to the study drug (49.3% [n=73/148] vs 39.0% [n=30/77], respectively). Few patients had severe AEs related to study drug in either group (2.0% [n=3/148] and 2.6% [n=2/77] for patisiran and placebo, respectively). Overall, 13 deaths were reported in APOLLO (4.7% [n=7/148] in the patisiran group and 7.8% [n=6/77] in the placebo group). The causes of death were primarily cardiovascular in nature and consistent with those expected in patients with hereditary transthyretin amyloidosis, and thereby no deaths were considered related to patisiran. (9)

TABLE 5.15 OVERVIEW OF ADVERSE EVENTS IN APOLLO

Category	Placebo N=77	Patisiran N=148
	N (%)	N (%)
At Least 1 AE	75 (97.4)	143 (96.6)
At Least 1 AE Related to Study Drug	30 (39.0)	73 (49.3)
At Least 1 Severe AE	28 (36.4)	42 (28.4)
At Least 1 Severe AE Related to Study Drug	2 (2.6)	3 (2.0)
At Least 1 Serious Adverse Event (SAE)	31 (40.3)	54 (36.5)
At Least 1 SAE Related to Study Drug	0	4 (2.7)
At Least 1 AE Leading to Treatment Discontinuation	11 (14.3)	7 (4.7)
At Least 1 Study Drug-Related AE Leading to Treatment Discontinuation	0	2 (1.4)
Death	6 (7.8)	7 (4.7)

Abbreviations: AE=adverse event; SAE=serious adverse event

Treatment emergent AEs (TEAE) are those with onset during or after the first dose through 28 days following the last dose of study drug. In addition, any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related is considered a TEAE.

A greater proportion of patients on patisiran (≥ 5 percentage point difference) experienced an AE in the following system organ class: general disorders and administration site conditions (patisiran 58.8%, placebo 51.9%) with the difference mostly in peripheral edema; immune system disorders (patisiran 20.3%, placebo 10.4%) with the difference largely due to infusion related reactions (IRR); and ear and labyrinth disorders (patisiran 9.5%, placebo 2.6%) accounted for mostly by vertigo.(1)

A greater proportion of patients in the placebo group (≥ 5 percentage point difference) experienced AEs in the following system organ class: nervous system disorders (patisiran 50.7%, placebo 58.4%); injury, poisoning and procedural complications (patisiran 37.8%, placebo 49.4%); cardiac disorders (patisiran 28.4%, placebo 36.4%); renal and urinary disorders (patisiran 13.5%, placebo 29.9%); metabolic disorders (patisiran 22.3%, placebo 29.9%); psychiatric disorders (patisiran 18.9%, placebo 26.0%); and blood and lymphatic system disorders (patisiran 6.1%, placebo 15.6%).(1)

AEs that were reported in $\geq 10\%$ of patients in any group are presented in Table 5.16 below. AEs reported in $\geq 15\%$ of patients in the patisiran group included diarrhea (37.2%), peripheral edema (29.7%), IRR; 18.9%, and fall (16.9%). AEs reported in $\geq 15\%$ of patients in the placebo group included diarrhea (37.7%), fall (28.6%), peripheral edema (22.1%), nausea (20.8%), urinary tract infection (18.2%), and constipation (16.9%).(1)

TABLE 5.16 ADVERSE EVENTS IN $\geq 10\%$ OF PATIENTS IN ANY GROUP BY PREFERRED TERM(1)

Preferred Term	Placebo (N=77)	Patisiran (N=148)
	Number of Patients (%) ^a /Events ^b	
At Least 1 AE	75 (97.4)/1231	143 (96.6)/2078
Diarrhea	29 (37.7)/95	55 (37.2)/165
Peripheral edema	17 (22.1)/35	44 (29.7)/69
Infusion-related reaction	7 (9.1)/79	28 (18.9)/145
Fall	22 (28.6)/43	25 (16.9)/47
Constipation	13 (16.9)/19	22 (14.9)/29
Nausea	16 (20.8)/22	22 (14.9)/50
Dizziness	11 (14.3)/37	19 (12.8)/24
Urinary tract infection	14 (18.2)/23	19 (12.8)/40
Fatigue	8 (10.4)/18	18 (12.2)/27
Headache	9 (11.7)/10	16 (10.8)/25
Cough	9 (11.7)/11	15 (10.1)/18
Insomnia	7 (9.1)/12	15 (10.1)/24
Nasopharyngitis	6 (7.8)/11	15 (10.1)/26
Vomiting	8 (10.4)/30	15 (10.1)/21
Asthenia	9 (11.7)/15	14 (9.5)/25
Pain in extremity	8 (10.4)/12	10 (6.8)/13
Muscular weakness	11 (14.3)/17	5 (3.4)/8
Anemia	8 (10.4)/12	3 (2.0)/3
Syncope	8 (10.4)/9	3 (2.0)/3

Abbreviations: PT=Preferred Term

^a If a patient experienced more than 1 event with a given PT, that patient is counted only once for that PT. Percentages are based out of the total number of patients (N) who were on study at the start of the indicated exposure duration category.

^b The total number of events for all patients; a patient can be counted more than once if the patient has multiple events.

Peripheral edema was reported in 44 patients (29.7%, 69 events) in the patisiran group and 17 patients (22.1%, 35 events) in the placebo group. The majority of these patients had a medical history of cardiac disorders. Among patients in the protocol-specified cardiac subpopulation; peripheral edema was reported in 29 patients (32.2%, 51 events) in the patisiran group and 9 patients (25.0%, 21 events) in the placebo group. When analysed over time, the proportion of patients with AEs of peripheral edema and the number of peripheral edema events in the patisiran group decreased over the course of the study (first 9 months: range 7.6% to 10.8%, 49 events; second 9 months: range 2.1% to 6.5%, 20 events). In contrast, in the placebo group, the proportion of patients and number of events showed an increasing trend (first 9 months: range 4.0% to 7.5%; 15 events; second 9 months: range 5.9% to 12.5%, 20 events). All of the AEs of peripheral edema were mild or moderate in severity. Of the 29.7% of patients in the patisiran group with

peripheral edema, mild and moderate events by maximum severity were experienced by 18.9% and 10.8% of patients, respectively; of the 22.1% of placebo patients with peripheral edema, mild and moderate events by maximum severity were experienced by 10.4% and 11.7% of patients, respectively. Peripheral edema was considered related to study drug in 1 patient (0.7%, 1 event) in the patisiran group and 5 patients (6.5%, 8 events) in the placebo group. One patient in the patisiran group was admitted to the hospital (SAE) to have cardiac testing performed (echocardiogram and right cardiac catheterization) to investigate chronic inferior limb edema considered related to the patient's amyloidosis. The event was considered not related to study drug. No patients discontinued treatment due to peripheral edema, and 1 patient in the placebo group had an infusion cycle delay.(1)

Dyspnoea was reported in 10 patients (6.8%, 14 events) in the patisiran group and no patients in the placebo group. The majority of these patients had a medical history of cardiac disorders, with dyspnoea reported by 6 patients (6.7%, 8 events) in the patisiran group in the cardiac subpopulation. When dyspnoea was analysed over time, the proportion of patients and number of events decreased over time (first 9 months: 2.0-2.1%, 10 events; second 9 months: 0.7-1.4%, 4 events). Most of the events were mild or moderate in severity. Two patients in the patisiran group had single events of dyspnoea that were considered severe. None of the events led to treatment discontinuation or were considered IRRs and no action was taken with the study drug. All of the events were considered not related or unlikely related to study drug by the investigators. One patient who had been having worsening dyspnoea due to congestive heart failure and associated chest discomfort was admitted to the hospital (SAE) for evaluation and treatment of worsening orthostatic hypotension. The patient's medications were adjusted and the event resolved. The event was considered not related to study drug.(1)

Arthralgia, mostly as pain in the knee, hip, or ankle, was reported in 11 patients (7.4%, 13 events) in the patisiran group and no patients in the placebo group. All of the events were mild or moderate in severity. None of the events led to treatment discontinuation or were considered IRRs, and no action was taken with study drug. All of the events were considered not related or unlikely related to study drug by the investigators.(1)

Muscle spasms were reported in 12 patients (8.1%, 18 events) in the patisiran group and 1 patient (1.3%, 1 event) in the placebo group. Most of the events were mild in severity except for 1 transient event that was moderate in severity. None of the events led to treatment discontinuation or were considered IRRs, and no action was taken with study drug. Most of the events were considered not related or unlikely related to study drug except for 1 mild event which was possibly related.(1)

AEs of special interest

The following AEs (IRR, liver, cardiac, renal, ocular, thyroid) are considered AEs of special interest for patisiran given the mechanism of action-specific concerns related to patisiran, the class- and platform-related adverse effects seen with siRNAs and lipid nanoparticles and the non-clinical toxicology findings and the disease-related pathophysiology of hATTR amyloidosis. AEs and related laboratory findings are presented together to facilitate the reading.

Infusion-related AEs (Infusion-related reactions, IRR)

In Study 004, in which all patients received premedication prior to receiving patisiran or normal saline placebo, a total of 28 (18.9%) patients in the patisiran group and 7 (9.1%) patients in the placebo group reported at least 1 IRR. All IRRs were mild or moderate in severity and resolved. There were no severe IRRs, and no IRRs were reported as SAEs. One patient in the patisiran group discontinued study treatment due to

an IRR of moderate flushing that resolved within 15 minutes. None of the IRRs in the placebo group led to discontinuation of study treatment or led to the interruption of infusion.(1)

In the patisiran group, of the patients with IRRs, the majority (78.6%, 22 of 28 patients) had their first IRR within the first 2 doses and >82.1% by the third dose.(1)

Infusion related reaction signs and symptoms reported in $\geq 2\%$ of patients in the patisiran group were back pain (6.1%), flushing (4.1%), nausea (3.4%), headache (2.7%), and arthralgia and dyspnoea (2.0% each). The only IRR sign or symptom reported in $\geq 2\%$ of patients in the placebo group was flushing (7.8%). Flushing occurred in both groups and was most likely due to premedication or other causes.(1)

Extravasation

In Study 004, 12 patients had 12 infusions with AEs that were potentially associated with or possible symptoms of extravasation (11 patients in the patisiran group with 11 events and 1 patient in the placebo group with 1 event). Adverse events associated with possible events of extravasation included phlebitis, superficial thrombophlebitis, cellulitis, dermatitis (subcutaneous inflammation at infusion site), and infusion site swelling, erythema, pain, burning sensation, or extravasation. One of the events in the patisiran group occurred after administration of premedication during the saline flush and prior to administration of study drug. Two patients in the patisiran group had events of superficial thrombophlebitis/post procedural cellulitis and dermatitis (subcutaneous inflammation)/phlebitis/infusion site extravasation that were reported as SAEs. All patients, including the 2 patients with SAEs, had events that were mild or moderate in severity. All events resolved without sequelae. Dosing was interrupted in 4 of the 11 patients in the patisiran group and in the 1 patient in the placebo group who had a moderate event. None of the patients in either group were discontinued due to extravasation. All patients in the patisiran and placebo groups received a complete dose and went on to complete study treatment.(1)

Infusion Interruption

Overall, in the patisiran group, based on the cumulative number of doses administered across all patients, the number of infusions with AEs leading to infusion interruption (17 of 3740 doses) and number of patients with AEs leading to infusion interruption who received partial doses (2 of 3740 doses) was low.

Of the 6954 doses of patisiran administered across the pooled experience, there were 114 events of infusion interruption; in 109 of these interruptions, the complete dose of patisiran was received. A total of 18 (8.3%) patients across the pooled experience reported an AE leading to an infusion interruption. AEs that led to an infusion interruption reported in $\geq 1\%$ of patients were IRRs (6.0%) and infusion site extravasation (2.3%).(1)

Premedication and IRRs

All patients in the patisiran and placebo groups received a premedication regimen including corticosteroids prior to each dose of study drug to reduce the potential for an IRR. During the study, 2 premedication regimens were used: the original premedication regimen and the reduced premedication regimen. The reduced regimen was amended to the protocol to mitigate potential AEs suspected to be related to corticosteroids, such as flushing. At the time of the amendment, patients who were receiving study drug were transitioned to the reduced regimen and newly enrolled patients started and received all infusions with the reduced regimen.(1)

With respect to IRRs, analysis of IRRs following the original and reduced regimens demonstrated that there was no increase in IRRs when patients received the reduced regimen compared to the original regimen, and that patisiran was well tolerated on both regimens. On the original premedication regimen, there were 22 patients (17.9%) in the patisiran group and 7 patients (10.1%) in the placebo group with at least 1 IRR; on the reduced premedication regimen at least 1 IRR occurred in 9 patients in the patisiran group (6.9%) and in 3 patients in the placebo group (5.1%). Furthermore, in an evaluation of IRR signs and symptoms by premedication regimen, no notable differences were observed after the change in premedication regimen.(1)

Adverse events related to premedication

In the placebo-controlled experience, the proportion of patients with AEs considered related to premedications by the investigators was similar across the patisiran (36.5%) and placebo (36.4%) groups. Adverse events reported in $\geq 3\%$ of patients in either treatment group included osteoporosis, dizziness, somnolence, and insomnia. Serious AEs considered related to premedications were reported in a total of 4 patients: 1 patient with deafness unilateral in the patisiran group; and 3 patients in the placebo group (1 patient with oesophagitis, pulmonary oedema and urinary retention; 1 patient with urinary tract infections; and 1 patient with erysipelas and skin ulcer).(1)

In the placebo-controlled cohort, an analysis of AEs related to the premedication regimen comparing the original and reduced regimens demonstrated that there was a decrease in the proportion of patients and number of events with AEs considered related to premedications reported after the switch to the reduced premedication regimen. The proportion of patients with AEs considered related to the original regimen was 29.3% (106 events) and 37.7% (77 events) in the patisiran and placebo groups, respectively, and AEs considered related to the reduced regimen was 19.1% (54 events) and 20.3% (28 events) in the patisiran and placebo groups, respectively.(1)

Hepatobiliary events and liver function tests

Because patisiran targets the liver and because nonclinical studies of patisiran revealed changes in serum liver markers and liver histopathology, the frequency of hepatic AEs was evaluated by performing an analysis of events mapping to the Drug-related hepatic disorders standardized MedDRA query (SMQ).

In Study 004, the proportion of patients with hepatic events mapping to the SMQ was similar across the patisiran (5.4%) and placebo (9.1%) groups. Within the SMQ, the frequency of AEs in the Hepatobiliary disorders system organ class (1.4% patisiran, 1.3% placebo) and Investigations system organ class (3.4% patisiran, 3.9% placebo,) were similar across the 2 treatment groups. In the placebo group, hypoalbuminemia was reported in 2 (2.6%) of patients, and 1 patient underwent a liver transplant.(1)

Most of the hepatic AEs were mild or moderate in severity, and considered not or unlikely related to study drug. In the placebo group, 1 patient had a severe AE of hypoalbuminemia considered unlikely related to study drug. Hepatic AEs considered possibly related to study drug were hepatic enzyme increased and blood ALP increased in the patisiran group (1 patient [0.7%] each) and hypoalbuminemia in the placebo group (1 patient [1.3%]), all of which were mild in severity. Hepatic AEs that were SAEs were reported in 3 patients in the placebo group (liver function tests [LFT] abnormal, hypoalbuminemia, and liver transplant; 1 patient each) and in 1 patient in the patisiran group (ascites). All hepatic SAEs were considered unlikely or not related to study drug.(1)

In the overall pooled analysis, the proportion of patients with hepatic events mapping to the Drug-related hepatic disorders SMQ was 4.6% and similar to the placebo-controlled experience. Most hepatic events

reported were laboratory elevations within the investigations system organ class, which occurred in 3.2% of subjects. Hepatic events reported in $\geq 1\%$ of patients were ALT increased (1.4%) and ALP increased (1.4%); in all patients in whom these AEs appeared, the AEs were consistently mild in severity and, in most cases, not considered related to study treatment.(1)

In Study 004, mean absolute values and mean percent changes from baseline for LFT parameters, including ALT, AST, total bilirubin, and ALP, were generally stable and similar across the patisiran and placebo groups. Shifts from baseline to worst post-baseline values for LFTs in the patisiran group compared with the placebo group did not show any clinically significant patterns.(1)

Adverse events over time

In general, the proportion of patients with AEs, including cardiac disorders (by SOC), gastrointestinal disorders (by SOC), and renal and urinary disorders (by SOC), appeared to remain stable over the course of the study for both treatment groups. There was no increase of AEs in the infections and infestations SOC over time. For IRRs, the proportion of patients and the number of events decreased over the first 6 months on study and continued to decrease for the remainder of the study.(1)

ALN-TTR02-006 (Open-label extension)

5.1.2.1.8 Median survival

Survival endpoints, including median overall survival, were not included in the ALN-TTR02-006 study. All-cause and cardiovascular mortality and hospitalizations were not evaluated.(1)

At Week 52, median change from baseline in NT-proBNP levels were -12.01 ng/L in the 004 placebo, -15.01 ng/L in 004 patisiran-LNP, and 3.93 ng/L in the 003 patisiran-LNP group.(1)

5.1.2.1.9 mNIS+7

Of the 184 patients who had been treated in this study at the time of the interim data cut, Week 52 mNIS+7 efficacy data were available for 64 patients (n=10 from 004 placebo, n=30 from 004 patisiran, and n=24 from 003 patisiran). The results are shown in Table 5.17 below.(1)

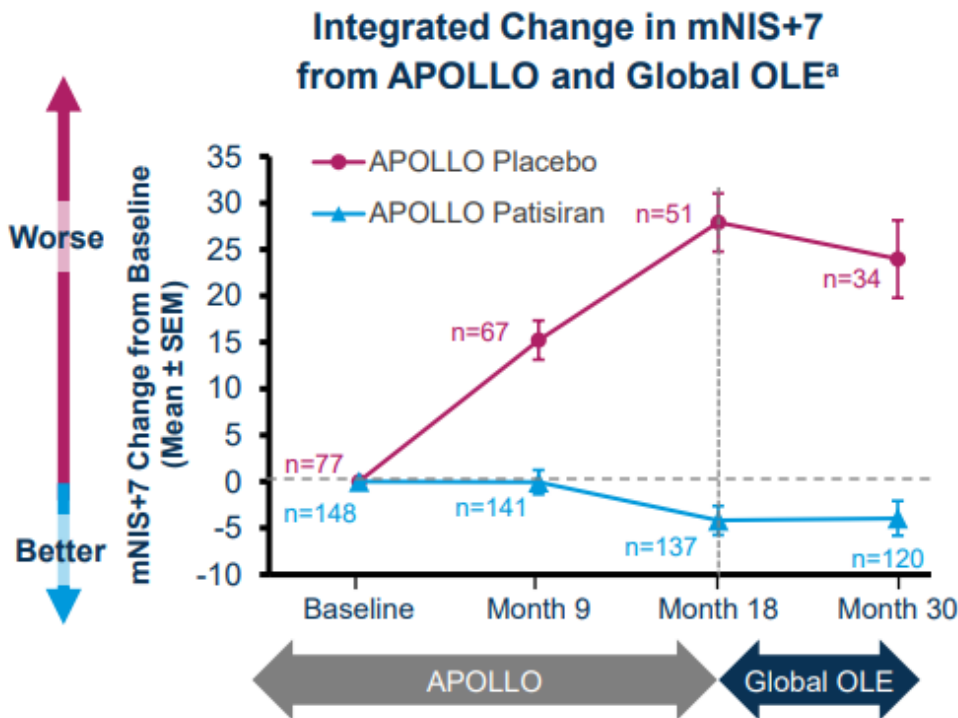
TABLE 5.17 STUDY 006 MNIS+7 AT WEEK 52(1)

	From ALN-TTR02-003 (N = 25)	From ALN-TTR02-004 (Placebo) (N = 43)	From ALN-TTR02-004 (Patisiran) (N = 120)
Baseline			
n	25	43	116
Mean (SD)	45.66 (31.64)	100.08 (43.74)	77.74 (43.70)
Week 52			
n	24	10	30
Mean (SD)	48.49 (37.97)	99.65 (44.39)	81.53 (39.17)
Change From Baseline			
n	24	10	30
Mean (SD)	2.47 (13.48)	-1.31 (9.86)	1.48 (14.02)

Abbreviations: SD=standard deviation

Patients treated with patisiran in the APOLLO study maintained the effect on mNIS+7 for at least 30 months. In patients allocated to placebo in the APOLLO study a mean mNIS+7 reduction was observed during their first 12 months on patisiran treatment.(8)

FIGURE 8 CHANGE IN MNIS+7 OVER 30 MONTHS IN PATIENTS ON STUDY 004 AND STUDY 006(8)



^a For APOLLO patients initiating alternative hATTR amyloidosis treatment, mNIS+7 assessments after alternative treatment are treated as missing

5.1.2.1.10 Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS-31)

Data on COMPASS-31 change from baseline of study 006 to week 52 showed an improvement in placebo patients after switching to patisiran treatment, and a stable effect of the patisiran treated patients.(17)

TABLE 5.18 STUDY 006 COMPASS-31 AT WEEK 52(17)

	From ALN-TTR02-003 (N = 25)	From ALN-TTR02-004 (Placebo) (N = 43)	From ALN-TTR02-004 (Patisiran) (N = 120)
Baseline			
n	25	43	116
Mean (SD)	15.93 (15.12)	35.82 (18.04)	26.13 (17.36)
Week 52			
n	24	10	30
Mean (SD)	13.38 (12.00)	33.70 (18.09)	22.42 (14.83)
Change From Baseline			
n	24	10	30
Mean (SD)	-1.80 (7.64)	-10.34 (11.55)	0.00 (10.10)

Abbreviations: SD=standard deviation

5.1.2.1.11 Modified body-mass index (mBMI)

Data on COMPASS-31 change from baseline of study 006 to week 52 showed an improvement in all groups with an increase of 42.8 (SD: 114.3), 17.0 (SD:161.9) and 29.3 (SD: 77.5) in 003 patisiran, 004 placebo and 004 patisiran.(17)

TABLE 5.19 STUDY 006 MBMI AT WEEK 52(17)

	From ALN-TTR02-003 (N = 25)	From ALN-TTR02-004 (Placebo) (N = 43)	From ALN-TTR02-004 (Patisiran) (N = 120)
Baseline			
n	25	43	116
Mean (SD)	1002.3 (173.8)	876.0 (228.5)	971.5 (225.3)
Week 52			
n	24	10	28
Mean (SD)	1046.2 (182.9)	880.5 (218.6)	1055.5 (176.4)
Change From Baseline			
n	24	10	28
Mean (SD)	42.8 (114.3)	17.0 (161.9)	29.3 (77.5)

Abbreviations: SD=standard deviation

5.1.2.1.12 Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy

Mean (SD) Norfolk QOL-DN at baseline were 73.5 (27.69) and 56.0 (30.87) points in the 004 placebo and 004 patisiran groups, respectively. At Week 52, mean change from baseline Norfolk QOL-DN was -10.2 points in the 004 placebo and -1.8 points in the 004 patisiran groups. Only 1 patient from the 003-patisiran group performed a Norfolk-QOL-DN assessment at baseline (not measured in study 003), therefore the change over time cannot be evaluated.(1,8)

TABLE 5.20 STUDY 006 NORFOLK QOL-DN AT WEEK 52(1,8)

	From ALN-TTR02-003 (N = 25)	From ALN-TTR02-004 (Placebo) (N = 43)	From ALN-TTR02-004 (Patisiran) (N = 120)
Baseline			
n	1	43	116
Mean (SD)	34.0 (NA)	73.5 (27.7)	56.0 (30.9)
Week 52			
n	15	10	30
Mean (SD)	40.7 (30.1)	67.1 (31.9)	53.7 (28.5)
Change From Baseline			
n	0	10	30
Mean (SD)	NA	-10.2 (16.3)	-1.8 (10.7)

Abbreviations: SD=standard deviation

5.1.2.1.13 10-meters walk test (10-MWT)

The mean change (SD) in the 10 metre walk test was similar among all groups with -0.065, -0.058 and -0.055 m/s for patisiran 003, placebo 004 and patisiran 004, respectively (TABLE 5.21). Five patients in placebo 004 did not perform the test at week 52 and their results were imputed as zero.(17)

TABLE 5.21 STUDY 006 10-MWT AT WEEK 52(17)

	From ALN-TTR02-003 (N = 25)	From ALN-TTR02-004 (Placebo) (N = 43)	From ALN-TTR02-004 (Patisiran) (N = 120)
Baseline			
n	25	43	116
Mean (SD)	1.262 (0.413)	0.541 (0.376)	0.848 (0.498)
Week 52			
n	24	11	30
Mean (SD)	1.212 (0.432)	0.367 (0.322)	0.882 (0.475)
Change From Baseline			

n	24	11	30
Mean (SD)	-0.065 (0.192)	-0.058 (0.105)	-0.055 (0.161)

Abbreviations: SD=standard deviation

5.1.2.1.14 Adverse events

At least one adverse event was reported by the majority of patients (97%). Most adverse events were mild or moderate in severity. Adverse events led to study withdrawal in 12% of patients. Serious adverse events were experienced by 82 patients (39%). IRRs occurred more often in patients newly treated with patisiran (APOLLO placebo) and decreased over time, consistent with the APOLLO study. No serious IRRs or discontinuations due to IRRs. A total of 23 deaths (11%) occurred. None of the deaths were considered related to patisiran; causes were consistent with natural history of hATTR amyloidosis. Amongst all patients, the exposure-adjusted mortality rate was 4.3 deaths per 100 patient-years. The safety profile of the 006 OLE study remained consistent with previous studies.(8)

5.1.3 Comparative analyses

As APOLLO (ALN-TTR02-004) is the only identified comparative study no further comparative analyses are presented than the comparative results in the previous section (5.1.2 Results per study).

6 Conclusion

Overall, the expected effect of patisiran on serum TTR concentrations has been convincingly shown in the clinical studies. The difference in neurologic impairment, as measured by mNIS+7, was highly statistically significant: -33.99 [-39.86; -28.13] points (LS mean (SEM) favouring the patisiran group. Furthermore, in the study 004 the mean mNIS+7 change from baseline at 18 months for the placebo group was +27.96 points. This is in line with the estimated change per year (+17.8) found in a multinational study of 282 patients with hATTR amyloidosis. The patisiran patients mean change at 18 months was -6.03 mNIS+7 points, which is a subtle numerical improvement instead of the expected worsening. The favourable effect of patisiran shown by mNIS+7 results was already observed at 9 month and it further improved leading to a large effect size at 18 months. It showed consistent improvement across motor, sensory, and autonomic components of neuropathy across all subgroup confirming a clinically relevant effect.

Statistically significant differences favouring Patisiran group compared to placebo at 18 months were also observed for all secondary endpoints, as illustrated by quality of life as assessed by Norfolk QoL-DN at 18 months group (LS mean difference between Patisiran- Placebo groups, [95% CI, p-value]): (-21.3 points [-27.2; -15.0, P=1.103 ×10⁻¹⁰]), gait speed (10-MWT)(0.311 m/sec [0.23, 0.39, P=1.875E-12]), nutritional status (mBMI)(+115.7 kg/m² × albumin g/L [82.4, 149.0, P=8.832E-11]) and autonomic symptoms (COMPASS 31)(-7.53 points [-11.89, -3.16, P=0.0008]), supporting the statistically significant differences between Patisiran group and placebo for the primary endpoint. Secondary endpoints reflect clinically relevant outcomes which account for a broad range of clinical manifestations of hATTR amyloidosis, including improved quality of life (Norfolk QoL-DN), gait speed (10-MWT), nutritional status (mBMI) and autonomic symptoms (COMPASS 31). The consistent favourable results on all these secondary endpoints support the results of the primary endpoint and further confirm that patisiran treatment achieves clinically meaningful benefits in hATTR amyloidosis patients.

Overall, 97% of the patients in each trial group in the APOLLO trial reported adverse events, most of which were mild or moderate in severity. The proportion of patients experiencing AEs was similar in the patisiran (96.6%) and placebo (97.4%) groups. The frequency of severe adverse events (28% in the patisiran group and 36% in the placebo group) and serious adverse events (36% and 40%, respectively) was similar in the two groups. The proportion of patients with an AE leading to discontinuation of the study treatment was lower in the patisiran group than in the placebo group (4.7% [n=7/148] patisiran vs 14.3% [n=11/77] placebo). Few patients had severe AEs related to study drug in either group (2.0% [n=3/148] and 2.6% [n=2/77] for patisiran and placebo, respectively). Overall, 13 deaths were reported in APOLLO (4.7% [n=7/148] in the patisiran group and 7.8% [n=6/77] in the placebo group). The causes of death were primarily cardiovascular in nature and consistent with those expected in patients with hereditary transthyretin amyloidosis, and thereby no deaths were considered related to patisiran. The main AEs were IRRs, which are manageable with premedication and slowing or temporary stopping of infusion if necessary.

Based on the favourable effects and benefit:risk profile demonstrated by patisiran, Alnylam suggests a high clinical added value for patisiran for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.

7 References

1. EMA - European Medicines Agency. Onpattro - European Assessment Report. 2018;(August). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf
2. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21.
3. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol* [Internet]. 2019 Nov 14; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09602-8>
4. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, Kristen A V., Merlini G, Slama MS, et al. Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2019;02115:1–7.
5. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2019 Jan 22;139(4):431–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
6. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, 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*. 2017;17(1):1–12.
7. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21.
8. Polydefkis M, González-Duarte A, Coelho T, Wixner J, Kristen A, Schmidt H, et al. Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients with hATTR Amyloidosis: Global OLE Study [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 27]. Available from: https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/06/PNS-2019_Pati-Global-OLE_FINAL3.pdf
9. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 5;379(1):11–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716153>
10. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M, 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* [Internet]. 2016;30(10):1979–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2016.191>
11. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: Analysis of the APOLLO Study. *Circulation* [Internet]. 2019 Jan 22;139(4):431–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
12. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS + 7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci* [Internet]. 2014;344(1–2):121–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.041>
13. EMA - European Medicines Agency. Onpattro SmPC. 2018; Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_en.pdf

14. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012;87(12):1196–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.013>
15. SUHR O, DANIELSSON Å, HOLMGREN G, STEEN L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* [Internet]. 1994 May;235(5):479–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01106.x>
16. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: Validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):104–14.
17. FDA. FDA Multi-Discipline Review/Summary of Onpattro (patisiran) [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922Orig1s000MultiR.pdf
18. Zhang X, Goel V, Attarwala H, Sweetser MT, Clausen VA, Robbie GJ. Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan 19;60(1):37–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.1480>
19. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, Kristen A V., Merlini G, Slama MS, et al. Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, with Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: The APOLLO Study. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2019 May 1;4(5):466–72. Available from: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2019.0849>
20. Kristen A V., Ajroud-Driss S, Conceição I, Gorevic P, Kyriakides T, Obici L. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2019 Feb;9(1):5–23. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmt-2018-0033>
21. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 29;369(9):819–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1208760>
22. Adams D, Suhr OB, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Schmidt H, Buades J, et al. Phase 2 open-label extension (OLE) study of patisiran, an investigational siRNA agent for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(Suppl 1):1–2. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01248094/full>

8 Appendices

8.1 Literature search

TABLE A 1 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion criteria	<p>Population:</p> <p>Intervention(s): Patisiran (Onpattro)</p> <p>Comparator(s): Placebo</p> <p>Outcomes: As defined in the protocol</p> <p>Settings (if applicable): NA</p> <p>Study design: RCTs irrespective of blinding status; Systematic reviews and meta-analyses of RCTs/non-RCTs</p> <p>Language restrictions: Danish and English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: NA</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Paediatric patients</p> <p>Intervention(s): Interventions not included in the inclusion list</p> <p>Comparator(s): No exclusion on comparators</p> <p>Outcomes: Not reporting outcomes defined in the protocol</p> <p>Settings (if applicable): NA</p> <p>Study design: Non-RCTs, preclinical studies, comments, letters, editorials, case reports, case series and non-systematic reviews</p> <p>Language restrictions: Other languages than Danish and English</p> <p>Other search limits or restrictions applied: NA</p>

TABLE A 2 RCT SEARCH MEDLINE VIA PUBMED

Search	Query	Items found
#1	Search "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	558
#2	Search ((transthyretin[tiab] AND amyloidosis[tiab]) OR hATTR[tiab])	1819
#3	Search (#1 OR #2)	1964
#4	Search "patisiran" [Supplementary Concept]	23
#5	Search (patisiran[tiab] OR ALN-TTR02[tiab])	66
#6	Search (#4 OR #5)	78
#7	Search (#3 AND #6)	60
#8	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	4074664
#9	Search (#7 AND #8)	23

TABLE A 3 SEARCH COCHRANE CENTRAL

ID	Search	Items found
#1	(patisiran OR ALN-TTR02):ti,ab,kw	53
#2	("conference abstract" OR review):pt	186017
#3	NCT*:au	184162
#4	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	313803
#5	#2 or #3 or #4	499956
#6	#1 NOT #5	11

TABLE A 4 SECONDARY SCREENING OF FULL TEXT ARTICLES

Author, year	Title	Study design	NCT-number	Included /excluded	Reason for exclusion
Gonzalez-Duarte 2019(3)	Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study	NCT01960348	Included	
Zhang 2020(18)	Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study	NCT01960348	Excluded	Only PK and PD results of APOLLO trial
Minamisawa 2019(19)	Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: The APOLLO Study	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study	NCT01960348	Excluded	None of the outcomes reported
Solomon 2019(11)	Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study	NCT01960348	Excluded	None of the outcomes reported
Kristen 2019(20)	Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	Non-systematic review	NA	Excluded	Non-systematic review
Adams 2018(9)	Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study	NCT01960348	Included	

Coelho 2013(21)	Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis	Phase 1, Randomized, Single-blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study	NCT01148953	Excluded	Phase 1 study
Adams 2015(22)	Phase 2 open-label extension (OLE) study of patisiran, an investigational siRNA agent for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)	Phase 2 open-label extension (OLE)	NA	Excluded	Oral presentation

8.2 Main characteristics of included studies

Study characteristics

TABLE A 5 MAIN STUDY CHARACTERISTICS

Trial name	APOLLO (ALN-TTR02-004)	
NCT number	NCT01960348	
Objective	To evaluate the safety and efficacy of patisiran (ALN-TTR02) in patients with transthyretin (TTR) mediated amyloidosis	
Publications – title, author, journal, year	<p>Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis; Adams <i>et al.</i>; NEJM; 2018(2)</p> <p>Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; González-Duarte <i>et al.</i>; J Neurol.; 2019 (3)</p> <p>Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis; Minamisawa <i>et al.</i>; JAMA Cardiology; 2019(4)</p> <p>Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis; Solomon <i>et al.</i>; Circulation; 2019(5)</p> <p>Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy; Adams <i>et al.</i>; BMC Neurology; 2017(6)</p>	
Study type and design	APOLLO was a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either patisiran or placebo using an interactive response system (IRS). The randomisation was stratified by three factors: Neuropathic Impairment Score (NIS) (5-49 vs 50-130), early onset V30M (<50 years of age at onset) vs all other mutations (including late onset V30M), and previous tetramer stabilizer use (tafamidis or diflunisal) vs no previous tetramer stabilizer use. No crossover was allowed. The investigators and patients were masked to treatment assignment.	
Follow-up time	Main phase: 18 months follow-up Extension phase: Study 006, additional 12 months data available and up to 5 years planned.	
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Male or female of 18 to 85 years of age (inclusive); - Have a diagnosis of FAP - Neuropathy Impairment Score (NIS) requirement of 5-130 - Meet Karnofsky performance status requirements - Have adequate complete blood counts and liver function tests - Have adequate cardiac function - Have negative serology for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) 	<p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Had a prior liver transplant or is planned to undergo liver transplant during the study period; - Has untreated hypo- or hyperthyroidism; - Has known human immunodeficiency virus (HIV) infection; - Had a malignancy within 2 years, except for basal or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix that has been successfully treated; - Recently received an investigational agent or device - Is currently taking diflunisal, tafamidis, doxycycline, or tauroursodeoxycholic acid.
Intervention	Patisiran (Onpattro®) (0.3 mg per kilogram of body weight) or placebo intravenously over a period of approximately 80 minutes, once every 3 weeks for 18 months.	
Baseline characteristics	A total of 225 patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive patisiran (148 patients) or placebo (77). The two groups were generally balanced with respect to baseline demographic and clinical characteristics. Overall, 126 patients (56%) were included in the predefined cardiac subpopulation, with a higher percentage in the patisiran group (61%, as compared with 47% in the placebo group). Overall, 138 patients in the patisiran group (93%) and 55 in the placebo group (71%) completed the trial.(7)	

<p>Endpoints (each endpoint measure is described in further detail)</p>	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mNIS+7: modified Neurological Impairment Score +7 <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy - NIS-W (Weakness) - R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale - 10MWT: timed 10-meter walk test - mBMI: modified BMI - COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score 	<p>Exploratory endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EQ-5D-5L - NIS+7: Neurological Impairment Score +7 - Cardiac assessments including: <ul style="list-style-type: none"> o NT-proBNP (ng/L) o Troponin-I (mg/L) o LV wall thickness (cm) o LV Mass (g) o Longitudinal Strain (%) o LV ejection fraction (%) o 10MWT - Grip strength (kg) - Skin biopsies for nerve fibre density and amyloid
<p>Method of analysis</p>	<p>The analysis of change from baseline of the primary endpoint mNIS+7 score at 18 months, was based on a Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline mNIS+7 score as a continuous covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; ≥50), region (North America, Western Europe, and Rest of World), and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no).(1)</p> <p>All the secondary endpoints were assessed at baseline, Month 9, and Month 18 with the exception of mBMI which was assessed at baseline, Day 84, Day 189, Day 357, Day 462 and Day 546 (which was used as the Month 18 assessment). Secondary efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the primary analysis of mNIS+7 while adjusting for baseline value of the endpoint being modeled.(1)</p> <p>All safety analyses were performed on the safety population. AEs were coded using MedDRA (version 18.0).</p>	
<p>Subgroup analyses</p>	<p>The cardiac subpopulation was defined within an amendment and included patients with evidence of pre-existing cardiac amyloid involvement, defined as patients with baseline left ventricular (LV) wall thickness ≥1.3 cm and no aortic valve disease or hypertension in medical history.(1)</p>	

<p>Trial name</p>	<p>ALN-TTR02-006 (Open-label extension)</p>	
<p>NCT number</p>	<p>NCT02510261</p>	
<p>Objective</p>	<p>To evaluate the safety and efficacy of long-term dosing with ALN-TTR02 (patisiran) in patients with transthyretin (TTR) mediated amyloidosis (ATTR).</p>	
<p>Publications – title, author, journal, year</p>	<p>Data only published in EMA EPAR at time of submission. Publications are expected within the near future.</p>	
<p>Study type and design</p>	<p>Study 006 is an ongoing multicentre, multinational, open-label extension study. Eligible patients who completed either of the two parent Studies, 003 or 004, were given the option to participate in this study.</p> <p>At the time of the interim Study 006 data cut-off date (14 July 2017), Study 003 was completed and all 25 patients who completed Study 003 had enrolled in Study 006. Study 004 was ongoing; 163 of the 169 patients who completed Study 004 by that time had enrolled in Study 006. Patients from Study 004 remained blinded to Study 004 treatment assignment during participation in Study 006 at the time of the interim data cut. Efficacy assessment is presented for the smaller subset of approximately 64 patients who had efficacy assessment at Week 52.</p>	
<p>Follow-up time</p>		
<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Male or female of 18 to 85 years of age (inclusive); - Have a diagnosis of FAP - Neuropathy Impairment Score (NIS) requirement of 5-130 - Meet Karnofsky performance status requirements - Have adequate complete blood counts and liver function tests - Have adequate cardiac function 	<p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Had a prior liver transplant or is planned to undergo liver transplant during the study period; - Has untreated hypo- or hyperthyroidism; - Has known human immunodeficiency virus (HIV) infection; - Had a malignancy within 2 years, except for basal or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix that has been successfully treated;

	<ul style="list-style-type: none"> - Have negative serology for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recently received an investigational agent or device - Is currently taking diflunisal, tafamidis, doxycycline, or tauroursodeoxycholic acid.
Intervention	Patisiran (Onpattro®) (0.3 mg per kilogram of body weight) intravenously over a period of approximately 80 minutes, once every 3 weeks.	
Baseline characteristics	Overall, the mean age at baseline was 61.3 years, 73.9% were male, 79.3% were Caucasian/White. 46.3% of patients had V30M mutations, and 53.7% of patients had non V30M mutations that included 30 different mutations.	
Endpoints (each endpoint measure is described in further detail)	<ul style="list-style-type: none"> - mNIS+7: modified Neurological Impairment Score +7 - Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy - NIS-W (Weakness) - R-ODS: Rasch-built Overall Disability Scale - 10MWT: timed 10-meter walk test - mBMI: modified BMI - COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score - EQ-5D-5L - Cardiac assessments 	
Method of analysis	Efficacy endpoints were analysed using an MMRM model similar to the model described for the APOLLO study while adjusting for baseline value of the endpoint being modeled.(1) All safety analyses were performed on the safety population. AEs were coded using MedDRA (version 18.0).	
Subgroup analyses	NA	

8.3 Results per study

TABLE A 6 RESULTS OF STUDY APOLLO (ALN-TTR02-004)

Trial name: APOLLO (ALN-TTR02-004)											
NCT number: NCT01960348											
Outcome	Study arm	N (n at 18 months)	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Median overall survival	Patisiran	148		NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	
	Placebo	77									
mNIS+7 mean change at 18 months	Patisiran	148 (137)	LS Mean change from baseline (SEM) -6,03±1,74	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) -33.99	-39.86, -28.13	<0.001	NA	NA	NA	The analysis of change from baseline of mNIS+7 score at 18 months, was based on a Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline mNIS+7 score as a continuous covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the	(1,9)
	Placebo	77 (51)	LS Mean change from baseline (SEM) 27,96±2,60								

									within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.			
mNIS+7 proportion of patients with mean change ≤ 0 points	Patisiran	148 (137)	56.1% (48.1 – 64.1)		52.2	48.1, 61.3	1.82E-12	OR: 39.9 RR: 15.85	OR: 11.0, 144.4 RR: 7.9, 21.9	1.82E-12	The number and percentage of patients with decrease in mNIS+7 composite score from baseline to Month 18 was calculated for each treatment arm and compared between the two treatment arms using the Cochran-Mantel-Haenszel test (CMH), stratified by genotype (V30M vs. non-V30M). The percentage was based on the mITT population. Patients with missing 18-month data were counted in the denominators.	(1,9)
	Placebo	77 (51)	3.9% (0.0 – 8.2)									
COMPASS-31	Patisiran	148 (136)	LS Mean change from baseline (SEM) -5.29 (1.30) 95% CI: -7.85, -2.72	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) -7.53 (2.21)		-11.89, -3.16	0.0008	NA	NA	NA	The analysis of change from baseline of COMPASS-31 at 18 months, was based on a Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype	(1,9)
	Placebo	77 (53)	LS Mean change from baseline (SEM)									

			2.24 (1.94)															(V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.	
			95% CI: -1.59, 6.06																
mBMI mean change	Patisiran	148 (133)	LS Mean change from baseline (SEM) -3.7 (SEM: 9.57)																The analysis of change from baseline of mBMI at 18 months, was based on a Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used
	Placebo	77 (52)	LS Mean change from baseline (SEM) -119.4 (14.51)	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) 115.7 (16.91)	82.4, 149.0	8.83E-11	NA	NA	NA									(1,9)	
			95% CI: -22.6, 15.1																
			95% CI: -148.0, -90.8																

									to estimate the degrees of freedom.	
Norfolk QoL-DN mean change	<p>Patisiran 148 (136)</p> <p>LS Mean change from baseline (SEM) -6.7 (1.77)</p> <p>95% CI: -10.2, -3.3</p> <p>Placebo 77 (49)</p> <p>LS Mean change from baseline (SEM) 14.4 (2.73)</p> <p>95% CI: 9.0, 19.8</p>		<p>LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) -21.1 (3.10)</p> <p>-27.2, -15.0</p> <p>1.10E-10</p>	NA	NA	NA		<p>The analysis of change from baseline of Norfolk QoL-DN at 18 months, was based on a MMRM model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.</p>	(1,9)	
Norfolk QoL-DN proportion of patients with mean change ≤ 0	<p>Patisiran 148 (136)</p> <p>51.4%</p>		41.0%	OR: 10.0 RR: 5.17		OR: 4.4, 22.5 RR: 3.85, 6.95		<p>The number and percentage of patients with decrease in Norfolk QoL-DN from baseline to Month 18 was calculated for each treatment arm and compared between the two treatment arms using the Cochran-Mantel-Haenszel test (CMH), stratified by genotype (V30M vs. non-</p>	(1,9)	

	Placebo	77 (49)	10.4%						V30M). The percentage was based on the mITT population. Patients with missing 18-month data were counted in the denominators.		
10-MWT mean change from baseline	Patisiran	148 (138)	LS Mean change from baseline (SEM) 0.08 (0.02) 95% CI: 0.03, 0.12	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) 0.31 (0.04)	0.23, 0.39	1.875E-12	NA	NA	NA	The analysis of change from baseline of 10-MWT at 18 months, was based on a MMRM model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.	(1,9)
	Placebo	77 (55)	LS Mean change from baseline (SEM) -0.24 (0.04) 95% CI: -0.31, -0.16								
Proportion of patients	Patisiran	148	36.50%	-3.80%			RR: 0.91	0.64, 1.28	0.58	AEs were coded using MedDRA (version 18.0).	(1,9)

with ≥ 1 SAE	Placebo	77	40.30%				
----------------------	---------	----	--------	--	--	--	--

8.4 Results per PICO (clinical question)

TABLE A 7 RESULTS REFERRING TO CLINICAL QUESTION 1

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median overall survival	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
mNIS+7 mean change at 18 months	1	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo): -4.5	-8.97 to -0.03	0.05	NA	NA	NA	Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline mNIS+7 score as a continuous covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.
mNIS+7 proportion of patients with mean change ≤ 0 points	1	52.2	48.1, 61.3	1.82E-12	OR: 39.9 RR: 15.85	OR: 11.0, 144.4 RR: 7.9, 21.9	1.82E-12	The number and percentage of patients with decrease in mNIS+7 composite score from baseline to Month 18 was calculated for each treatment arm and compared between the two treatment arms using the Cochran-Mantel-Haenszel test (CMH), stratified by genotype (V30M vs. non-V30M). The percentage was based on the mITT population. Patients with missing 18-month data were counted in the denominators.
COMPASS-31	1	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) -7.53 (2.21)	-11.89, -3.16	0.0008	NA	NA	NA	The analysis of change from baseline of COMPASS-31 at 18 months, was based on a Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite

								approximation was used to estimate the degrees of freedom.
mBMI mean change	1	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) 115.7 (16.91)	82.4, 149.0	8.83E-11	NA	NA	NA	The analysis of change from baseline of mBMI at 18 months, was based on a Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.
Norfolk QoL-DN mean change	1	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) -21.1 (3.10)	-27.2, -15.0	1.10E-10	NA	NA	NA	The analysis of change from baseline of Norfolk QoL-DN at 18 months, was based on a MMRM model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.
Norfolk QoL-DN proportion of patients with mean change ≤ 0	1	41.0%			OR: 10.0 RR: 5.17	OR: 4.4, 22.5 RR: 3.85, 6.95		The number and percentage of patients with decrease in Norfolk QoL-DN from baseline to Month 18 was calculated for each treatment arm and compared between the two treatment arms using the Cochran-Mantel-Haenszel test (CMH), stratified by genotype (V30M vs. non-V30M). The percentage was based on the mITT population. Patients with missing 18-month data were counted in the denominators.
10-MWT mean change from baseline	1	LS Mean (SEM) Difference (Patisiran-Placebo) 0.31 (0.04)	0.23, 0.39	1.875E-12	NA	NA	NA	The analysis of change from baseline of 10-MWT at 18 months, was based on a MMRM model including baseline test results as a covariate and fixed effect terms including treatment arm, visit (Month 9 or Month 18), treatment-by-visit interaction, genotype (V30M vs. non-V30M), age at hATTR symptom onset (<50; =50), region, and previous tetramer stabilizer use (yes vs. no). An unstructured covariance structure was used to model the within-subject errors. The

								Satterthwaite approximation was used to estimate the degrees of freedom.
Proportion of patients with ≥ 1 SAE	1	-3.80%			RR: 0.91	0.64, 1.28	0.58	AEs were coded using MedDRA (version 18.0).

Medicinrådets protokol for vurdering af patisiran til behandling af arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	27. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	27. januar 2020
Dokumentnummer	70377
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose	5
4.2	Nuværende behandling	7
4.3	Patisiran	8
5	Kliniske spørgsmål	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1	9
5.2	Valg af effektmål	9
6	Litteratursøgning	16
7	Databehandling og analyse	17
8	Andre overvejelser	18
9	Referencer	19
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	21
11	Versionslog	23
12	Bilag 1 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis	24

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Onpattro
Generisk navn	Patisiran
Firma	Alnylam Sweden AB
ATC-kode	N07XX12
Virkningsmekanisme	Patisiran er en dobbeltstrenget lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod den 3' utranslaterede region af mRNA fra transthyretinenet (TTR). Patisiran er rettet mod en sekvens, som er genetisk bevaret i både muterede og vildtype TTR mRNA. Patisiran er formuleret som lipidnanopartikler med henblik på at levere siRNA til hepatocytter, hovedkilden til TTR-protein i kredsløbet. Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi) forårsager patisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i serum.
Administration/dosis	Den anbefalede dosis af patisiran er 300 mikrogram pr. kg legemsvægt administreret via intravenøs (i.v.) infusion en gang hver 3. uge. Dosering er baseret på faktisk legemsvægt. For patienter, som vejer \geq 100 kg, er den maksimale anbefalede dosis 30 mg.
Godkendt EMA-indikation	Patisiran er indiceret til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2.

2 Forkortelser

Ala:	Alanine
ATTRwt:	Vildtype transthyretinmedieret amyloidose
CI:	Konfidensinterval
DNA:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FAC:	<i>Familial Amyloid Cardiomyopathy</i>
FAP:	<i>Familial Amyloid Polyneuropathy</i>
Gly:	Glycine
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
hATTR:	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRdb:	Hjerterytme med dybe vejrtrækninger
IRR:	Infusionsrelateret reaktion
Leu:	Leucine
Met:	Methionine
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mNIS:	modified Neurological Impairment Scale
NCS:	Nerveledningsundersøgelse
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTR:	Transthyretin
Val:	Valine

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af patisiran som mulig standardbehandling af patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende patisiran modtaget den 4. juni 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af patisiran sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem patisiran og komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Transthyretin (TTR) er et transportprotein i serum og i cerebrospinalvæsken, som transporterer thyroxin (T4) og retinolbindingprotein bundet til retinol (vitamin A). Transthyretin produceres hovedsageligt i leveren (ca. 95 %) med en mindre mængde produceret i choroid plexus og retina.

Transthyretinmedieret amyloidose er en sjælden livstruende sygdom, som skyldes aflejring af amyloide fibriller i forskellige væv, hovedsageligt hjertevæv og nervevæv. Sygdommen kan være arveligt betinget (hATTR) eller opstå spontant (kaldet vildtype (ATTRwt)), som kun er kendt for at påvirke hjertet. Den arvelige form for transthyretinmedieret amyloidose er yderst sjælden i Danmark, mens den ikkearvelige form, som især ses hos ældre mennesker, er hyppigere forekommende, og kan for 75-90-årige være til stede i op mod ~20.000 patienter.

Denne protokol vedrører kun den sjældne arvelige form (hATTR).

4.1 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose

Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) skyldes forandringer i det gen, som koder for dannelsen af proteinet transthyretin (TTR). Der er identificeret ~150 forskellige mutationer på verdensplan, som kan forårsage sygdommen. hATTR nedarves autosomal dominant, men ikke alle med mutation vil udvikle tegn på sygdom (nedsat penetrans). Mutationer i TTR-genet fører til destabilisering af TTR-tetramerdannelsen og dermed fejl i foldningen af proteinet. De misfoldede proteiner danner til sammen fibriller, som aflejres i forskelligt væv, herunder det perifere nervesystem, hjertet, mave-tarm-systemet, nyrene, centralnervesystemet og øjnene. Resultatet er celle- og organskade med dertilhørende kliniske manifestationer. Selvom genmutationen er medfødt, giver aflejringen af amyloid typisk først symptomer i voksenalderen. Symptomdebut er varierende og kan være fra 25-70 år afhængig af mutationstypen, men kan også variere indenfor samme mutation [1].

De forskellige mutationer er associeret med et spektrum af kliniske manifestationer af sygdommen. Man har traditionelt opdelt sygdommen i to typer: én type der hyppigst rammer nervebaner og medfører kronisk nervepåvirkning, også kaldet TTR-FAP (TTR *familial amyloid polyneuropathy*), og en anden type der hyppigst rammer hjertet og medfører forstørret hjerte og hjertesvigt, også kaldet TTR-FAC (TTR *familial amyloid cardiomyopathy*). Over årene har en øget forståelse af sygdommen medført, at man nu refererer til én arvelig sygdom med et spektrum af kliniske manifestationer, idet mange patienter oplever symptomer fra flere organsystemer [2].

Symptomer

Neurologiske manifestationer af sygdommen omfatter skade på små og store perifere nervefibre samt skader på det autonome nervesystem, som forværres over tid. Ved skade på de små sensoriske nervefibre klager patienterne klassisk over brændende, svidende smerter i hænder og fødder, og ved den kliniske undersøgelse vil man typisk finde nedsat sensibilitet for varme/kulde, stik og let berøring. De sensoriske forstyrrelser kan øge risiko for brand- og ledskader samt give udtalt dårlig balance. Skader på de små autonome nervefibre kan medføre neurogen ortostatisk hypotension, dvs. at patienten oplever mærkbare blodtryksfald ved overgang fra liggende/siddende til stående stilling. Dette kan medføre svaghed, kvalme, hovedpine, svimmelhed, sløret syn, slaphed, rystelse, hjertebanken og svækket kognition ved stillingsændring fra liggende til stående stilling. Ved moderat til svær autonom dysfunktion vil patienten besvime i stående stilling, og svimmelhed kan være udtalt i en sådan grad, at patienten ikke kan mobiliseres. Påvirkning af det autonome nervesystem kan i disse patienter også føre til forstoppelse, diarré, impotens, inkontinens, nyreproblemer og ufrivilligt vægttab. Motorisk påvirkning (påvirkning af store nervefibre) kan medføre muskelsvaghed og tab af muskelkraft i arme og ben, som medfører nedsat gangfunktion og reduceret evne til at klare daglige aktiviteter pga. nedsat kraft. Amyloid infiltration af hjertet fører til fortykkelse af ventrikelvægge og kardiomyopati resulterende i hjertesvigt og tidlig død [3,4]. Den autonome dysfunktion er tillige korreleret med øget morbiditet og mortalitet.

Sygdommens progressive natur og alvorlige symptomer medfører kraftigt nedsat livskvalitet og forkortet levetid. Ifølge den foreløbige ansøgning for patisiran går patienter ofte 2-3 år fra første symptomer, til diagnosen stilles. Den mediane overlevelse er herefter 4,7 år for de, der præsenterer sig med polyneuropati, og 3,4 år for de der diagnosticeres med kardiomyopati [3]. Indenfor overlevelse er der betydelig forskel mellem patienter med forskellige mutationer og også indenfor samme mutation kan der være forskelligheder.

Stadieinddeling

Patienter kan inddeles i Familial Amyloid Polyneuropati (FAP)-stadier, ud fra hvor fremskreden sygdommen er. Patienter i FAP-stadie 0 udviser ingen symptomer på sygdom. Ved FAP-stadie 1 (mild) har patienten symptomer, men er i stand til at gå og klare sig selv. Patienter med FAP-stadie 2 (moderat) er i stand til at bevæge sig rundt med assistance. Ved FAP-stadie 3 (svær) er patienten sengeliggende eller har behov for kørestol. [4]

I Danmark anvendes aktuelt ikke denne stadieinddeling men patienter følges klinisk for en vurdering af om patienten har aktiv sygdom. Der laves ved denne vurdering undersøgelser af småfiberpolyneuropati, storfiberpolyneuropati og generaliseret autonom dysfunktion. Hermed kan en evt. udvikling i neuropatien detekteres. Eventuel behandlingen kan dermed opstartes, når der er aktiv sygdom.

hATTR i Danmark

Fagudvalget beskriver, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. [REDACTED] har p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og [REDACTED] p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, og sygdommen manifesterer sig ved disse mutationer med perifer polyneuropati og autonom dysfunktion. I alt 35 patienter fra [REDACTED] har p.Leu131Met (også kaldet L111M)-mutation, og denne mutation er i disse patienter primært associeret med kardiomyopati. Der planlægges systematisk neurologisk udredning af disse patienter for at undersøge, om de også har neurologiske manifestationer af sygdommen. En andel af disse patienter har fået kombineret hjerte- og levertransplantation (~6) eller isoleret levertransplantation (~14). En mindre andel [REDACTED] af danske patienter er opstartet behandling med tafamidis.

Antallet af patienter som kan være kandidater til behandling med nyere lægemidler, indenfor indikationen polyneuropati, er derfor usikker og afhænger af, hvor mange patienter med p.Leu131Met-mutationen, der har neurologiske symptomer svarende til FAP-stadie 1 eller 2, hvis der foretages en systematisk udredning for dette. Fagudvalget vurderer, at der vil være et ønske om at udrede en betydelig andel patienter med kardiomyopati for eventuel neuropati med henblik på at opstarte behandling med et virksomt lægemiddel, hvis ikke deres sygdom er i bero, f.eks. pga. levertransplantation.

Øget fokus på sygdommen pga. nye behandlingsalternativer og genetisk screening af mulige patienter kan medføre øget opsporing og dermed øget incidens. Fagudvalget estimerer, at man måske vil finde én familie mere pr. år ved at indføre en mere systematisk genetisk screening af potentielle patienter. Dog fandtes ingen nye patienter med hATTR i et nordisk studie ved screening af 155 patienter med idiopatisk småfiberneuropati eller blandet neuropati [5]. Disse patienter havde dog ikke tegn på neurogen autonom dysfunktion.

Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.

Diagnosticering

Diagnosen hATTR stilles på baggrund af DNA-analyse, der viser mutation i TTR-genet. Grundet nedsat penetrans er en positiv gentest ikke ensbetydende med aktiv behandlingskrævende sygdom. Aktiv sygdom defineres ved karakteristiske kliniske symptomer på hATTR og fund af amyloidaflejringer i hudbiopsi eller fedtaspirat. Ved verificering af amyloidaflejringer ved 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid skintigrafi skal man udelukke primær amyloidose [4]. Småfiberpolyneuropati diagnosticeres ved en hudbiopsi (intraepidermal nerve fibre density) og en svedtest (quantitative sudomotor axon reflex test), evt. kombineret med quantitative sensorisk test. Neurogen autonom dysfunktion diagnosticeres ved vippelejetest, Valsalva test og dyb respiration for at vurdere det sympatiske og parasympatiske nervesystem. Skader på de store nervefibre diagnosticeres ved elektroneuronografi.

4.2 Nuværende behandling

Behandlingen af hATTR i Danmark har hidtil primært bestået af lindring af symptomer fra de påvirkede organer. Herunder kan nævnes behandling af neuropatiske smerter, forebyggelse af hjertesvigt, konservativ og medicinsk behandling af neurogen ortostatisk hypotension, behandling for forstoppelse og/eller diarré og erektil dysfunktion og regelmæssig fysioterapi.

Herudover kan hATTR behandles med levertransplantation, hvis der findes en egnet donor, og patienten vurderes at være egnet til at gennemgå denne procedure. Transplantation af en rask lever medfører, at der ikke længere produceres mutant TTR fra leveren, og aflejringen af fibriller reduceres. I nogle tilfælde kan den påbegyndte aflejring af fibriller dog medføre, at selv vildtype TTR produceret af den raske lever fortsat aflejres med progressiv sygdom til følge [6]. Dannelsen af fibriller i plexus choroideus og retina vil fortsætte. En levertransplantation er et invasivt indgreb, der i sig selv er forbundet med en vis risiko for død og følgesygdomme af den medicin, der gives i forbindelse med transplantationen. Fagudvalget vurderer, at 5-årsoverlevelsen efter transplantation er ca. 85 %, og for hovedparten af patienterne opnås derefter en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningens. Levertransplantation standser oftest progression i sygdommen, men remission af symptomer er sjælden.

Tre lægemidler, patisiran, inotersen og tafamidis er godkendt af EMA til patienter med hATTR med polyneuropati. Disse lægemidler sigter mod at bremse sygdomsudviklingen, så patienten kan bevare sin funktion, og livskvalitet og levetiden evt. kan forlænges. For disse behandlinger gælder det, at jo tidligere man starter behandling, jo mere funktion og livskvalitet forventes at kunne bibeholdes.

Tafamidis er godkendt i 2011 til behandling af hATTR hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning. Tafamidis er endnu ikke vurderet af Medicinrådet. Tafamidis tages op af egen drift sideløbende med denne vurdering af patisiran. Tafamidis virker på proteinniveau ved at stabilisere TTR tetramer-formationen og hæmmer derved formationen af amyloide fragmenter. Derfor forventes tafamidis at kunne bremse sygdomsudviklingen [7].

Inotersen er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med hereditær transthyretin amyloidose (hATTR). Inotersen er godkendt af EMA i 2018 og behandles af Medicinrådet sideløbende med denne vurdering af patisiran. Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl phosphorothioat-antisense-oligonukleotid, der hæmmer produktionen af humant transthyretin (TTR). Inotersen hæmmer ekspressionen af TTR på mRNA-niveau, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i blodet. Inotersen forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [8].

4.3 Patisiran

Patisiran er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. Patisiran er godkendt af EMA i 2018. Patisiran er en dobbeltstrengt lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' untranslated region af alle muterede og vildtype TTR mRNA. Patisiran er formuleret som lipidnanopartikler med henblik på at levere siRNA til hepatocytter, hovedkilden til TTR-protein i kredsløbet. Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi) forårsager patisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i serum. Patisiran forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [3].

Dosering

Den anbefalede dosis af patisiran er 300 mikrogram pr. kg legemsvægt administreret via intravenøs (i.v.) infusion hver 3. uge. Dosis er baseret på faktisk legemsvægt. For patienter, som vejer ≥ 100 kg, er den maksimale anbefalede dosis 30 mg. Et dagligt tilskud af 2.500 IE vitamin A anbefales til patienter, som behandles med patisiran.

Alle patienter skal gives præmedicinering inden administration af patisiran for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er). Hver af de følgende lægemidler skal gives på dagen for infusion af patisiran mindst 60 minutter inden start af infusion:

- Intravenøst kortikosteroid (dexamethason 10 mg eller tilsvarende)
- Oral paracetamol (500 mg)
- Intravenøs H1-blokker (diphenhydramin 50 mg eller tilsvarende)
- Intravenøs H2-blokker (ranitidin 50 mg eller tilsvarende)

For præmedikamenter, som ikke er tilgængelige eller ikke tolereres intravenøst, kan ækvivalenter gives oralt. Hvis det er klinisk indiceret, kan kortikosteroid nedtrappes i trin på maks. 2,5 mg til en minimumsdosis på 5 mg dexamethason (i.v.) eller tilsvarende. Patienten skal gives mindst 3 konsekutive i.v.-infusioner med patisiran uden at have haft en IRR, før præmedikation med kortikosteroid kan reduceres. Der kan gives flere eller højere doser af et eller flere præmedikamenter for at reducere risikoen for IRR'er, hvis nødvendigt [3].

5 Kliniske spørgsmål

Da der ikke findes en egentlig dansk standardbehandling, ønsker fagudvalget, at værdien af patisiran vurderes i forhold til placebo.

Da inotersen og tafamidis også vurderes af Medicinrådet sideløbende med vurderingen af patisiran, ønsker fagudvalget herudover at lave en indirekte sammenligning af de tre præparater, se under afsnittet ”Andre overvejelser”.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af patisiran sammenlignet med placebo til patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati?

Population

Voksne patienter med hereditær transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2.

Intervention

Patisiran i godkendte dosering.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på ’ingen forskel’ (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på ’ingen effekt’.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Måleenhed	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Median	Kritisk	Dødelighed	½ år	3 måneder
Neurologisk funktion	mNIS+7 1) gennemsnitlig ændring 2) andel patienter der opnår en ændring på ≤ 0 point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point	1) NA 2) 5 %-point
	COMPASS-31	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA	NA
	mBMI	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	10%	5%
Livskvalitet	Norfolk QoL-DN 1) gennemsnitlig ændring 2) andel der opnår en ændring på ≤ 0 point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point	1) NA 2) 5 %-point
Gangfunktion	10 meters gangtest (10-MWT)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	0,10 m/s	0,05 m/s
Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-point	2,5 %-point

*Der ønskes længst muligt opfølgningstid.

Effektmål

Overlevelse (kritisk)

Overlevelse er et kritisk effektmål, da sygdommen er livstruende og medfører forkortet levetid.

Da sygdommen progredierer henover mange år, lever de fleste patienter længe efter diagnose (median 4,7 år). Fagudvalget vurderer derfor, at en gevinst på ½ ekstra leveår i median overlevelse er klinisk relevant.

Neurologisk funktion

Et kritisk behandlingsmål er at bremse sygdomsudviklingen, så patienterne bevarer deres neurologiske funktion. Daglig smerte, autonome symptomer og progressivt tab af muskelstyrke er nogle af de største byrder ved at leve med sygdommen. Tab af muskelstyrke vil i sidste ende føre til kørestolsbrug og evnen til at tage vare på sig selv vil blive svækket, i takt med at sygdommen progredierer. Den autonome dysfunktion er også et stort handicap for patienterne, og deres sociale liv bliver påvirket heraf. Bevarelse af de neurologiske funktioner forventes hermed at give en bevaret livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at de anvendte mål for neurologisk funktion skal adressere de neurologiske problemer patienter med hATTR har, hvilket er småfiber neuropati, storfiber neuropati og autonom dysfunktion.

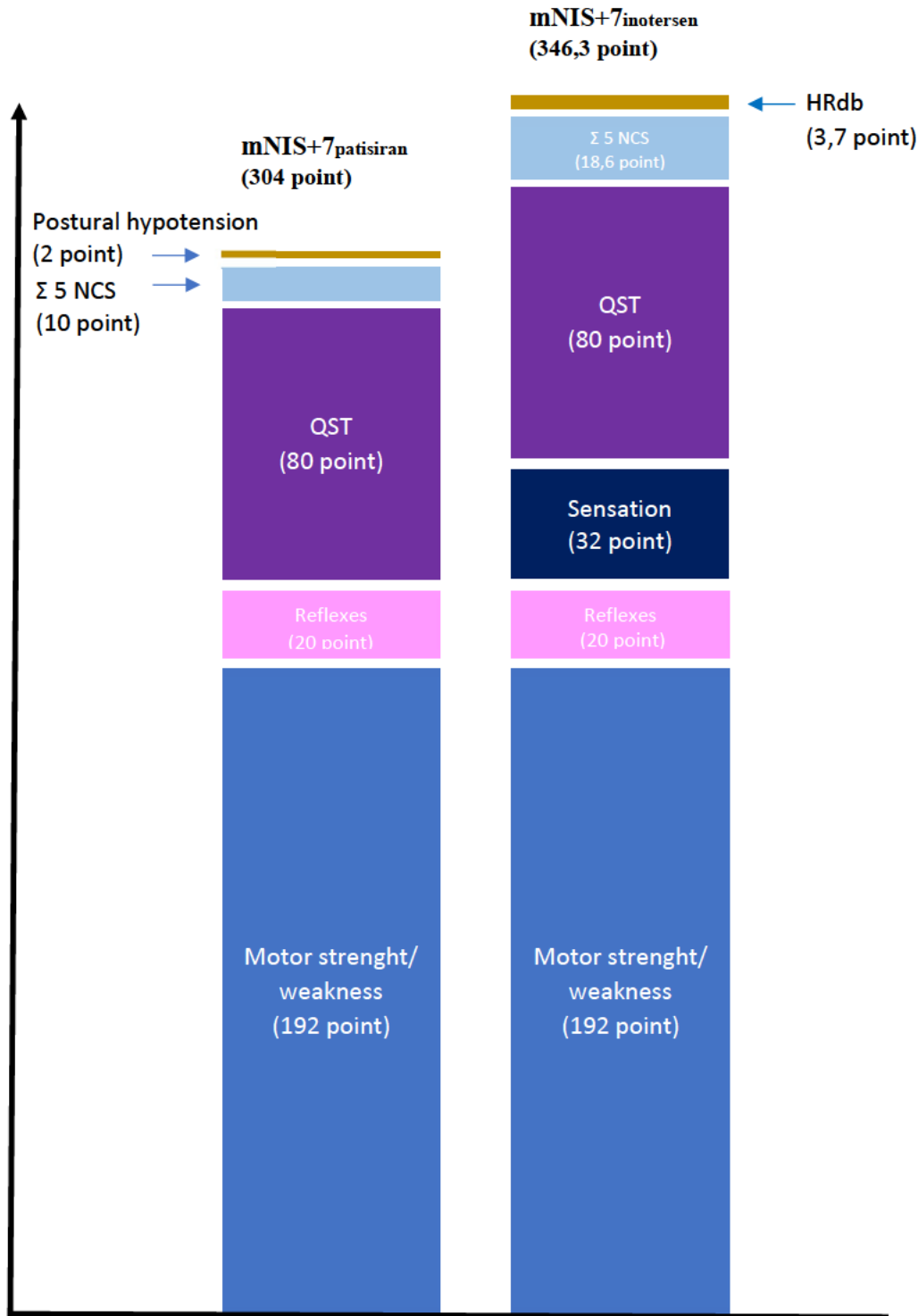
De neurologiske funktioner, der ønskes undersøgt, spænder bredt og inkluderer blandt andet:

- Muskulaturen – tegn til muskelsvind, nedsat muskelkraft, ufrivillige bevægelser, rystelser eller spasticitet
- Balance og koordination – jævne og præcise bevægelser
- Følesans – registrering af berøring, smerte, vibration, proprioception og temperatur
- Reflekser – normale reflekser og med ens styrke på begge sider
- Autonom funktion

mNIS+7(kritisk)

Fagudvalget er bekendt med, at der i nyere studier med lægemidler til hATTR er anvendt kompositsscorer i form af modificeret Neurological Impairment Scale +7, (mNIS+7). I studier med patisiran og inotersen er der anvendt mNIS+7 modificeret på forskellig vis, se figur 1 [9,10]. De forskellige delelementer af skalaerne er beskrevet nærmere herunder.

Figur 1: Oversigt over indhold af mNIS+7 skalaer brugt i studier af patisiran og inotersen



mNIS+7 indeholder flere delelementer. De enkelte elementer og fordelingen af point på hvert element er skitseret i ovenstående figur og beskrevet nedenfor:

- Neurologisk undersøgelse af underekstremiteter, overekstremiteter og kraniale nerver (NIS-weakness) (0-192 point),
- Reflekser (20 point)
- Måling af føleforstyrrelse i tæer og fingre (sensation) 32 point.
- Elektrofysiologiske målinger af små og store nervefiberfunktioner (inklusive nerveledningsundersøgelser (NCS) Σ 5 af ulnar, peroneal og tibial muskelaktionspotentiale (CMAP) amplituder) og sural og ulnar sensorisk nerveaktionspotentiale (SNAP) amplituder (10).
- Smart somatotopisk kvantitativ sensorisk test (S ST QSTing; inklusive berøringstryk og varmesmerter) på definerede steder på kroppen.
- Autonom funktion målt ved postural hypotension scoret på en bedømmelse af funktion fra normal (0 point) til meget reduceret (2 point) eller hjerterytme med dybe vejrtrækninger (HRdb) (3,7 point).

Fagudvalget har ikke selv erfaring med disse kompositsscorer, da de er udviklet specielt til de kliniske studier på hATTR [11]. I dansk klinisk praksis vurderes de samme delelementer hver for sig, når patienterne følges i klinikken. Se bilag 1 for en beskrivelse af hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis inkl. undersøgelsesernes relation til mNIS+7-skalaerne.

Alle de kliniske kontrolundersøgelser, der er skitseret i bilag 1, bliver lavet og er essentielle for opfølgning af disse patienter. Patienterne bliver også undersøgt i forskningsregi, som også er beskrevet i bilag 1, og disse undersøgelser, herunder QST som indgår i mNIS+7, er mindre vigtige.

Fagudvalget vurderer, at de anvendte mNIS+7-skalaer kan anvendes til at belyse effektmålet neurologisk funktion, og at det er passende med en score, som kan adressere mange neurologiske aspekter, da der er tale om en heterogen patientgruppe med forskellige symptomer afhængig af blandt andet sygdomsstadie og mutationstype. Fagudvalget vurderer, at småfiberneuropati og storfiberneuropati opfanges tilstrækkeligt med mNIS+7-instrumentet og opfylder de krav, man har til måling af neurologisk funktion i dansk klinisk praksis. En ulempe kan være, at nogle af delkomponenterne adresserer samme dysfunktion, så denne tælles flere gange. Samtidig kan en lille numerisk ændring på nogle af disse delkomponenter medføre en mærkbar forskel for patienten, mens en lille numerisk ændring på andre komponenter vil være mindre betydende. Fagudvalget bemærker desuden, at den autonome dysfunktion ikke vægter meget i de omtalte scorer, mens det ofte fylder meget for patienten. Fagudvalget ønsker derfor også effekten på autonom dysfunktion belyst som et selvstændigt effektmål (se nedenfor). Fagudvalget bemærker desuden at delelementet ”muskelstyrke” fylder meget i den samlede score.

Derfor ønsker fagudvalget at se resultater for de enkelte delkomponenter af den samlede score for kvalitativt at kunne vurdere den kliniske betydning af lægemidlets effekt på neurologisk funktion.

En stigning i mNIS+7-score indikerer en forværring. For NIS-skalaen er den mindste målbare forskel 2 point. Fagudvalget mener ikke, at 2 point på den samlede score for mNIS+7 vil afspejle en klinisk betydende forskel for patienten, og dermed at 2 point er repræsentativt for den mindste kliniske forskel. Dette begrundes også med, at der formentlig er måleusikkerhed. Nyere studier for lægemidler til hATTR viser i placebogrupperne en forværring i mNIS+7-scorer på hhv. 28 point over 18 måneder og 25,5 point over 15 måneder beregnet ud fra least square means-metoden. Udgangspunktet ved baseline var 74-80 point [9,10]. For mNIS+7-skalaen findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget vurderer ikke, at det kan fastsætte en meningsfuld mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala.

Fagudvalget ønsker som supplement til den gennemsnitlige ændring en analyse af andel patienter, der opnår en ændring på ≤ 0 point på mNIS+7, hvilket svarer til stabil sygdom eller forbedring. Fagudvalget vurderer, at næsten ingen patienter ved normal sygdomsudvikling indenfor hATTR ville kunne opnå dette respons på 15-18 måneder uden medicinsk behandling. Derfor vurderes den mindste klinisk relevante forskel at være 10 %-point.

Autonom dysfunktion (vigtig)

Fagudvalget ønsker at belyse autonom dysfunktion, og effektmålet anses for værende et vigtigt supplement til øvrige effektmål. Fagudvalget ønsker at få belyst, hvordan lægemidlet afhjælper den autonome dysfunktion, som indebærer neurogen ortostatisk hypotension, dvs. at patienten oplever mærkbare blodtryksfald ved overgang fra liggende/siddende til stående stilling. Dette kan medføre svaghed, kvalme, hovedpine, svimmelhed, sløret syn, slaphed, rystelse, hjertebanken og svækket kognition ved stillingsændring fra liggende til stående stilling. Ved moderat til svær autonom dysfunktion vil patienten besvime i stående stilling. Påvirkning af det autonome nervesystem kan i disse patienter også føre til forstoppelse, diarré, impotens og inkontinens.

Fagudvalget er klar over, at patienter med hATTR i kliniske studier kan have fået målt symptomer på autonom dysfunktion ved spørgeskemaet COMPASS-31. Fagudvalget vurderer, at dette instrument kan anvendes [12,13]. Andre lignende skalaer vil også kunne anvendes efter en konkret vurdering.

COMPASS-31 anvendes til at vurdere autonome symptomer hos patienter med diabetisk neuropati og polyneuropati. Den består af en samlet vægтет score, som går fra 0-100, og som er baseret på 6 domæner (ortostatisk intolerance, vasomotor, secretomotor, GI, blære og pupillomotor). Højere score kan indikere flere autonome symptomer. Man bør dog være opmærksom på, at en høj score ikke er specifikt for autonom dysfunktion.

For COMPASS-31-skalaen findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget finder det ikke muligt at fastsætte en mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala.

Den ernæringsmæssige status er også et brugbart mål for autonom dysfunktion, især når sygdommen er længere fremme i udviklingen med enterisk autonom neuropati, bakteriel overvækst og malabsorption. Den ernæringsmæssige status ønskes derfor belyst som supplement til øvrige effektmål, og det vurderes at være vigtigt. Patienter med hATTR påvirkes i den senere del af sygdomsudviklingen af akut fejlernæring (wasting) pga. autonom dysfunktion i det gastrointestinale system. Under disse omstændigheder overestimeres patientens ernæringstilstand med BMI. Et mere nøjagtigt mål er modificeret BMI (mBMI), hvor der korrigeres for hypoalbuminæmi og ødemer [15]. mBMI beregnes som produktet af BMI og serumalbumin. For mBMI findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget vurderer, at de ikke kan fastsætte en meningsfuld mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala af mBMI.

Livskvalitet (kritisk)

Norfolk QoL-DN

For patienter med hATTR påvirkes livskvaliteten i tiltagende grad. Livskvalitet er derfor et kritisk effektmål for vurderingen af lægemidler til hATTR. Livskvalitet kan måles med flere forskellige spørgeskemaer.

Norfolk QoL-DN er et spørgeskema som bruges til at måle livskvalitet i forhold til neuropatiens indflydelse på funktionalitet. Det blev oprindeligt udviklet til patienter med diabetisk neuropati og er herefter valideret som livskvalitetsmål i patienter med hATTR [16]. Fagudvalget vurderer derfor, at Norfolk QoL-DN kan bruges til at vurdere lægemidlers effekt på livskvaliteten for patienter med hATTR med polyneuropati.

Skemaet består af 5 domæner med en total score, som går fra -4 til 136. Se skema over de fem domæner herunder. En højere score indikerer værre status.

Activities of Daily Living (ADLs) Range: 0-20, 5 items
Autonomic Neuropathy Range: 0 – 12, 3 items
Large Fiber Neuropathy/Physical Functioning Range: -4-56, 15 items
Small Fiber Neuropathy Range: 0-16, 4 items
Symptoms Range: 0-32, 8 items
Total Score Range: -4-136

Nyere studier for lægemidler til hATTR viser i placebogrupeerne en forværring i Norfolk QoL- DN på hhv. 14,4 point over 18 måneder og 12,7 point over 15 måneder beregnet ud fra least square means-metoden. Udgangspunktet ved baseline var 48-60 point [9,10].

For Norfolk QoL-skalaen findes ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel i litteraturen, og fagudvalget vurderer, at der ikke kan fastsættes en meningsfuld mindste klinisk relevant forskel på den absolutte skala.

Fagudvalget ønsker som supplement til den gennemsnitlige ændring en analyse af andel, der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL-skalaen. Dette vil udtrykke en bevarelse eller forbedring af livskvalitet. Fagudvalget forventer, at kun en lille andel af patienter ved normal sygdomsudvikling indenfor hATTR vil kunne bevare eller forbedre livskvalitet på 15-18 måneder uden medicinsk behandling. Derfor vurderes den mindste klinisk relevante forskel til at være 10 %-point.

Gangfunktion (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at en gangtest vil være egnet til at vurdere, om patienters daglige aktivitet er påvirket.

Ganghastighed er et patientnært effektmål, som har stor betydning for den daglige funktion og kan være et indirekte mål for livskvalitet. Ganghastighed er både et udtryk for motorisk funktion, sensorisk funktion og smerter, da alle disse parametre kan påvirke evnen til at gå. Desuden vil patienter med svær neurogen ortostatisk hypotension have påvirket gangfunktion. Et mål med behandling vil være at kunne opretholde ganghastigheden. En passende gangtest til disse patienter er f.eks. *timed up and go*, som måler ganghastigheden inkl. bevægelsen at rejse sig og sætte sig ned igen. En anden test, som kan anvendes, er en 10 meters gangtest, som måler patientens ganghastighed over 10 meter. For denne test er den mindste klinisk relevante forskel defineret i eksisterende litteratur og er på 0,1 m/sek. [17].

Ansøger bør beskrive præcist, hvordan gangtesten er udført i de kliniske studier, og hvordan den er valideret for patienter med hATTR.

Bivirkninger (vigtig)

Fagudvalget ønsker at vurdere risikoen for alvorlige bivirkninger vha. en opgørelse af andelen af patienter, der oplever en eller flere alvorlige uønskede hændelser (SAEs). Fagudvalget ønsker SAEs frem for uønskede alvorlige reaktioner (SARs), da SAEs er mere sammenlignelige mellem lægemidler på tværs, samt at SAEs er uafhængigt af individuel bedømmelse i forhold til relation til lægemidlet.

Den mindste klinisk relevante forskel sættes til 5 %- point. Placebogruppen har i nyere studier en hændelsesrate på 20-40 % [9,10].

Fagudvalget ønsker også at gennemgå bivirkningsprofilen kvalitativt ved en gennemgang af de kliniske studier og EMAs EPAR. Fagudvalget ønsker hermed at belyse typen, varigheden og alvorligheden af bivirkningsprofilen, og fagudvalget lægger mest vægt på denne kvalitative gennemgang.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Virksomheden skal søge efter studier, der kan belyse det kliniske spørgsmål. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

MEDLINE (via PubMed)

#1	"Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	Søgetermer for population
#2	(transthyretin[tiab] AND amyloidosis[tiab]) OR hATTR[tiab]	
#3	#1 OR #2	
#4	"patisiran" [Supplementary Concept]	Søgetermer for interventionen
#5	patisiran[tiab] OR ALN-TTR02[tiab]	
#6	#4 OR #5	
#7	#3 AND #6	Kombination af population og intervention
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	Cochrane RCT filter
#9	#7 AND #8	Endelig søgning

CENTRAL (via Cochrane Library)

#1	(patisiran OR ALN-TTR02):ti,ab,kw	Intervention
#2	("conference abstract" OR review):pt	Ikke relevante publikationstyper
#3	NCT*:au	
#4	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#5	#2 or #3 or #4	
#23	#1 NOT #5	Endelig søgning

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kliniske studier ekskluderes, studier med andre populationer ekskluderes, studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Opstart og seponering

Fagudvalget vil formulere forslag til kriterier for opstart og seponering af behandlingen i vurderingsrapporten

Opdeling i stadie 1 og stadie 2

Fagudvalget efterspørger subgruppeanalyser for FAP-stadie 1 og 2 og vil diskutere betydningen af en evt. forskel i effekt.

Sammenligning af eksisterende lægemidler

Medicinrådet vurderer aktuelt værdien af de tre lægemidler patisiran, inotersen og tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med hATTR med polyneuropati. Ingen af disse behandlinger er på nuværende tidspunkt dansk standard, og ingen af disse har endnu været vurderet af Medicinrådet. Fagudvalget og sekretariatet vil i en selvstændig analyse foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler med brug af samme effektmål, som beskrevet i denne protokol. Analysen vil udgøre et bilag til vurderingsrapporterne for de tre lægemidler.

Tafamidis indikation spænder kun over polyneuropati stadie 1, så ikke alle patienter, som er kandidater til inotersen og patisiran, vil være kandidater til tafamidis. I studier af de tre lægemidler er forskellige skalaer anvendt til at belyse nogle af de samme overordnede effektmål. Der vil blive taget højde for disse faktorer i den indbyrdes sammenligning af lægemidlerne.

Kardiomyopati

Patienter med hATTR-polyneuropati kan også have kardiomyopati på grund af amyloidaflejringer i hjertet. Hjertemanifestationer af sygdommen inkluderer arytmier, hjertesvigt og pludselig hjertedød. I hvilken grad polyneuropati eller kardiomyopati er til stede, afhænger blandt andet af den genetiske mutation. Selvom patisiran er indiceret specifikt til hATTR med polyneuropati, ville det teoretisk også være relevant at adressere en eventuel hjertepåvirkning.

I vurderingen af dette lægemiddel anser fagudvalget dog kardiomyopati for et mindre vigtigt effektmål, da indikationen omfatter patienter med polyneuropati, hvorfor effektmålene er fokuserede på dette, samt at de rapporterede effektmål for kardiomyopati anses for at være eksplorative og hypotesegenererende.

9 Referencer

1. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis [internet]. GeneReviews®. 1993. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301373>
2. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis: A “Zebra” of Many Stripes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):173–5.
3. EMA. Onpattro: EPAR - Public assesment report [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
5. Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, Tyynismaa H, et al. Screening for Fabry disease and Hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small-fiber and mixed neuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):354–7.
6. Ihse E, Suhr OB, Hellman U, Westermark P. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(2):171–80.
7. EMA. Vyndaqel: EPAR - Public assesment report [internet]. 2011. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22–31.
10. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21.
11. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014;344(1–2):121–8.
12. Treister R, O’Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1124–30.
13. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196–201.
14. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. 2nd editio. Bd. 111, *The British Journal of Psychiatry*. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1-579 sider.
15. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994;235(5):479–85.
16. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J*

Peripher Nerv Syst. 2014;19(2):104–14.

17. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(5):743–9.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

Formand	Indstillet af
Redi Pecini Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Claus Holst-Hansen Overlæge	Region Nordjylland
Henrik Ølholm Vase Afdelingslæge	Region Midtjylland
Martin Busk Overlæge	Region Syddanmark
Hanne Elming Overlæge	Region Sjælland
Kasper Rossing Overlæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Claus Stage Speciallæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Tina Dysgaard Jeppesen Afdelingslæge	Dansk Neurologisk Selskab
Anette Torvin Møller Overlæge	Dansk Neurologisk Selskab
Søren Fanø Overlæge	Dansk Cardiologisk Selskab
Peter Ott Ledende overlæge	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Jens Michael Hertz Professor, overlæge	Dansk Selskab for Medicinsk Genetik
<i>Kan ikke udpege</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Ehm Andersson Galijatovic (projekt- og metodeansvarlig)
Heidi Møller Johnsen (projektdeltager)
Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist)
Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis

Ved aktiv sygdom ses patienten ambulant hver 6. måned og ved telefonkonsultation, hvis patienten oplever fornyede symptomer. Der laves neurologisk undersøgelse, som vurderer de store nervefibre (kraft, dybe reflekser, vibrationssans og positionssans) samt de små nervefibre (kulde og stik).

Kraftundersøgelse ved MRC-skala 0-5 (Medical Research Council) foretages svarende til kranienerver og nakkemuskulatur ved bulbær involvering og svarende til følgende led: skulder (abduktion), albue (fleksion/ekstension), håndled (fleksion/ekstension), fingerekstension, fingerspredning, hofte (ekstension/fleksion), knæ (ekstension/fleksion), fodled (dorsal/plantar fleksion) og 1. tå (ekstension/fleksion). Denne undersøgelse svarer stort set til NIS-muscle weakness, som dog anvender en score fra 0-4. I praksis fokuseres på de områder på kroppen, som er relevant for den enkelte patient for at undersøge, om der er opstået sygdomsprogression.

Reflekser testes svarende til biceps, triceps, brachioradialis, patella og achilles. Dette stemmer overens med NIS-reflekser.

Positionssans og vibrationssans testes svarende til 1. tå og 1. finger bilateralt. Er der affektion testes proksimalt, jævnfør vanlig praksis. Sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter. Vibrationssans og proprioceptiv sans undersøges svarende til 1. finger og 1. tå.

Hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) foretages undersøgelse for neurogen autonom dysfunktion ved dyb respiration (vagus) og vippelejetest (postural hypotension), valsalvatest og 24 timers blodtryk (adrenerg funktion). Dyb respiration indgår i mNIS+7_{inotersen} og posturalt hypotension indgår i mNIS+7_{patisiran}.

Småfiberpolyneuropati undersøges hvert år (hver 6. måned ved tegn på progression) ved sensorisk undersøgelse for stik, kulde/varme, berøring foretages svarende til under- og overekstremiteter samt ved svedtest. Hudbiopsi (intraepidermal nervefibertæthed) foretages første gang.

Alle patienter får ved diagnosetidspunktet lavet en nerveledningstest til vurdering af storfiberfunktionen. Ved tegn på klinisk sygdomsprogression svarende til de store nervefibre gentages den elektrofysiologiske nerveledningstest. Da denne undersøgelse er smertefuld for patienten, laves den kun ved kliniske tegn til sygdomsprogression. Den elektrofysiologiske test involverer ofte langt flere nerver end nerveledningstesten ved mNIS+7.

Da en autonom dysfunktion også kan give gastrointestinale og urologiske symptomer, henvises patienterne efter behov til gastroenterologisk afdeling og urologisk afdeling. Tegn til urologisk progression vurderes ved eGFR.

Da sygdommen også kan give aflejring i hjertet og retina, følges patienterne på kardiologisk afdeling og på øjenafdelingen. Tegn på kardiell progression vurderes ved pro-BNP.

Alle de undersøgelser, der er skitseret ovenfor, bliver lavet og er essentielle for opfølgning af disse patienter. De bliver også undersøgt i forskningsregi som beskrevet nedenfor og disse undersøgelser, herunder QST som også indgår i mNIS+7, er mindre vigtige.

Alle nydiagnosticerede patienter indtastes i forskningsdatabase for småfiberpolyneuropati og har derfor i forskningsregi fået lavet basisundersøgelse med kvantitativ sensorisk test (QST) efter den tyske protokol, corneal confocal mikroskopi, sudoskan, smertemapping, COMPASS-31 spørgeskema til vurdering af autonom dysfunktion og UENS til vurdering af småfiberfunktion.