

# Medicinrådets vurdering vedrørende inotersen til behandling af arvelig transthyretin-medieret 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. oktober 2020

Dokumentnummer 93573

Versionsnummer 1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	6
3.1	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose.....	6
3.2	Inotersen.....	8
3.3	Nuværende behandling .....	8
4	Metode .....	9
5	Resultater .....	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	10
5.1.1	Litteratur.....	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	22
6	Andre overvejelser .....	23
6.1	Opdeling i stadie 1 og stadie 2.....	23
6.2	Kardiomyopati .....	23
6.3	Opstart og seponering .....	23
6.3.1	Opstart .....	23
6.3.2	Seponering.....	24
6.4	Sammenligning af eksisterende lægemidler.....	24
7	Relation til behandlingsvejledning.....	24
8	Referencer .....	25
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	26
10	Versionslog .....	28
11	Bilag 1 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis..	29
12	Bilag 2: Evidensens kvalitet.....	30
12.1	Cochrane, Risk of Bias.....	30
12.2	GRADE-profil.....	31

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at inotersen til hATTR med polyneuropati, stadie 1 og 2, giver en merværdi af ukendt størrelse, som formentlig er lille, sammenlignet med placebo.

Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.

Medicinrådet bemærker, at det er bekymrende, at der ses et øget antal dødsfald i inotersen-armen.

### 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>
eGFR:	Glomerulær filtrationshastighed
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</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
ITT:	<i>Intention to treat</i>
Leu:	Leucine
mBMI:	modificeret BMI
Met:	Methionine
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mNIS:	<i>modified Neurological Impairment Scale</i>
mRNA:	<i>messenger RNA (ribonucleic acid)</i>
NCS:	Nerveledningsundersøgelse
Norfolk-QoL-DN:	<i>Norfolk - Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
R-ODS:	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>

RR: Relativ risiko  
SMD: *Standardized Mean Difference*  
TTR: Transthyretin  
UPCR: Urin protein/kreatinin ratio  
Val: Valine

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af inotersen til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2 er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Akcea Therapeutics UK Ltd. Vi modtog ansøgningen den 29. juni 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

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

#### 3.1 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose

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) amyloidose), 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 vurdering vedrører kun den sjældne arvelige form (hATTR).

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). Tidspunktet for symptomdebut kan variere 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 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 følelse af 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. Ved involvering af fordøjelseskanalens nerver 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.

Amyloidaflejringer 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. Patienter uden sygdomshistorie i familien går ofte 2-3 år fra første symptomer, til diagnosen stilles. Den mediane overlevelse er herefter 6-12 år for de, der præsenterer sig med polyneuropati, og kortere for de der i tillæg har kardiomyopati [3]. Hvad angår 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]

I Danmark anvendes aktuelt ikke denne stadieinddeling.

#### *hATTR i Danmark*

Fagudvalget beskriver, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. [redacted] har early onset p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og [redacted] p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, hvoraf [redacted]. Sygdommen viser sig ved disse mutationer ved perifer polyneuropati og neurogen autonom dysfunktion. Alle polyneuropatipatienter i [redacted], 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 fra [redacted] 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 polyneuropatipatienter i [redacted] 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, fedtspirat 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 Inotersen

Inotersen er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med arvede transthyretin amyloidose (hATTR). Inotersen er godkendt af EMA i 2018 [6]. Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl phosphorothioat-antisense-oligonukleotid, der hæmmer produktionen af humant transthyretin (TTR). Den selektive binding af inotersen til TTR budbringer-RNA (mRNA) forårsager nedbrydning af både mutant og vildtype- (normal) TTR mRNA. Dette forhindrer syntesen af TTR-protein i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i blodet. Inotersen forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen.

#### *Dosering*

Den anbefalede dosis er 284 mg inotersen som subkutan injektion. Doserne skal administreres én gang om ugen. Af hensyn til doseringens kontinuitet skal patienterne instrueres i at tage injektionen på den samme dag hver uge. Et dagligt tilskud af 3.000 IE vitamin A anbefales til patienter, som behandles med inotersen.

### 3.3 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 aflejringer 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 [7]. 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. Alle tre lægemidler vurderes i øjeblikket i Medicinrådet.

Tafamidis er godkendt i 2011 til behandling af hATTR hos voksne patienter med stadie 1 symptomatisk polyneuropati for at udsætte perifer neurologisk funktionshæmning. Tafamidis virker på proteinniveau ved at stabilisere TTR tetramer-formationen og hæmmer derved formationen af amyloide fragmenter. Derfor forventes tafamidis at kunne bremse sygdomsudviklingen [8].

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 dobbeltstregnet lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' utranslaterede 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].

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af inotersen til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2, 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 inotersen sammenlignet med placebo til patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati?*

### *Population*

Voksne patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2.

### *Intervention*

Inotersen 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	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel
<b>Overlevelse</b>	Median	Kritisk	Dødelighed	6 måneder
<b>Neurologisk funktion</b>	mNIS+7 1) gennemsnitlig ændring 2) andel patienter der opnår en ændring på $\leq 0$ 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%
<b>Livskvalitet</b>	Norfolk QoL-DN 1) gennemsnitlig ændring 2) andel der opnår en ændring på $\leq 0$ point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point
<b>Handikapgrad#</b>	Rasch-built Overall Disability scale	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
<b>Gangfunktion</b>	10 meters gangtest (10-MWT)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	0,10 m/s
<b>Bivirkninger</b>	Andel patienter der oplever $\geq 1$ 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 at vurdere, hvordan patientens handikapgrad bliver påvirket af behandling med inotersen. Effektmålet beskrives i gennemgangen af resultaterne.

Fagudvalget har i protokollen desuden efterspurgt opdeling af resultater i FAP-stadier.

## 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 litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 2 fuldtekstartikler, som rapporterer resultater fra et randomiseret fase-III studie (NEURO-TTR). Ansøger inkluderer desuden resultater fra et ukontrolleret open-label extension-studie og EPAR i den endelige ansøgning.

Ansøger inkluderer data fra en upubliceret poster-præsentation. Fagudvalget vurderer, at det upublicerede data ikke er essentielt for vurderingen og anvender derfor kun publiceret data.

**Tablet 2: Oversigt over inkluderede artikler**

Titel	Forfatter og publikationsår	Intervention	Komparator	Studienavn (NCT-nummer)
Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis [9].	Benson et al. N Engl J Med 2018; 379:22-31	Inotersen	Placebo	NEURO-TTR NCT01737398
Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis [10].	Coelho T, Yarlas A, Waddington-Cruz M, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, et al. J Neurol 2020; 267:1070-1079			

### NEURO-TTR

NEURO-TTR-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II/III-studie. Det inkluderer 173 voksne patienter med en dokumenteret TTR-mutation, og som er diagnosticerede med arvelig transthyretin amyloidose, polyneuropati (NIS-score mellem 10 og 130) og en FAP-score 1 og 2. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage enten inotersen (N = 113) eller placebo (N = 60). Randomiseringen var stratificeret for FAP stadie 1 eller 2, V30M-mutation og tidligere behandling med tetramer-stabiliserende behandling (e.g. tafamidis). Studiet har en opfølgningstid på 66 uger (~15 måneder).

Studiets to primære effektmål var ændring fra baseline i mNIS+7 score, som er en skala, der måler neurologisk funktion og ændring fra baseline i livskvalitet (målt ved Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy). Øvrige sekundære og eksplorative effektmål af relevans for denne vurdering var mBMI, livskvalitet (SF-36), NIS+7 og individuelle komponenter heraf samt hjertemærker. Overlevelse var ikke et effektmål i studiet. NEURO-TTR-studiet anvendes til at kategorisere lægemidlets værdi samt til at belyse forhold under andre overvejelser, der vedrører differentiering af effekt for sygdomsstadie 1 og 2.

Alle effektmål blev målt ved baseline, ved 35 uger og 66 uger.

I alt gennemførte 80,3 % af patienterne studiet. Behandlingsophør var ikke balanceret og hhv. 23,0 % i inotersenarmen og 13,3 % af patienter i placeboarmen ophørte behandling primært grundet uønskede hændelser.

Baselinekarakteristika viste, at der var betydelige forskelle mellem inotersenarmen og placeboarmen. Studiet inkluderede en subpopulation med kardiomyopati, og der var flere patienter med kardiomyopati i inotersenarmen (66,4 %) end i placeboarmen (55,0 %). Fagudvalget vurderer, at denne ubalance kan påvirke resultaterne - sandsynligvis til fordel for placeboarmen.

Fagudvalget kan ikke vurdere, om patientpopulationen generelt adskiller sig fra den danske population, da der i Danmark findes få 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 1/3 af patienter er progredieret til FAP-stadie 2.

### NEURO-TTR-OLE

NEURO-TTR-OLE er et open-label extension-studie, der inkluderer patienter fra NEURO-TTR-studiet. Alle patienter blev behandlet med inotersen i NEURO-TTR-OLE, og studiet undersøger derved længerevarende effekt og sikkerhed af inotersen. Langt størstedelen (133/139) af patienter, som havde gennemført NEURO-TTR fortsatte i NEURO-TTR-OLE [11].

### 5.1.2 Databehandling og analyse

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

Ansøger har indsendt data fra NEURO-TTR-studiet med en opfølgningstid på 15 måneder for alle effektmål. Fagudvalget vurderer, at der for patienter med hATTR-PN i det aktive stadie af sygdommen efter 15 måneder ofte vil være sket en sygdomsprogression, som vil være klinisk betydende 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, handicapgrad, gangfunktion og livskvalitet. Fagudvalget bemærker dog, at 2/3 af patienterne er i sygdomsstadie 1, og for nogle patienter kan sygdommen progrediere så langsomt, at man i den tidlige del af stadie 1 ikke nødvendigvis kan måle en progression henover 15 måneder.

Fagudvalget vurderer ikke, at tidsrammen er tilstrækkelig til at belyse effektmålet *overlevelse*, idet medianoverlevelse er mere end 15 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 overlevelse ikke et effektivt effektmål til at vurdere effekten af et nyt lægemiddel til hATTR-PN i et klassisk randomiseret kontrolleret studie. Den nødvendige opfølgningstid for at vise effekt på overlevelse er længere end opfølgningstiden, som vurderes at være tilstrækkelig til at vise effekt på neurologiske symptomer, handicapgrad og livskvalitet. Fagudvalget gennemgår registrerede dødsfald i studiet i forbindelse med gennemgang af effektmålet bivirkninger.

Til de binære effektmål for mNIS+7 og Norfolk-QoL har ansøger ikke talt patienter med, som af forskellige årsager er stoppet behandling. Dette medfører en skævvridning til fordel for inotersenarmen, da der er et større frafald i denne arm primært grundet bivirkninger. Fagudvalget accepterer dog ansøgers tilgang, da den er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

Ansøger har ikke indsendt data for COMPASS-31, mBMI, og gangfunktion. Ansøger har i stedet for COMPASS-31 indsendt data for sub-domæner af NIS, Neuropathy Symptom and Change (NSC)-score og Norfolk-QoL, der belyser autonom dysfunktion. I stedet for gangfunktion ved 10MWT har ansøger indsendt data for subdomæner af Norfolk-QoL, NSC og SF36v2, der belyser fysisk aktivitet og funktion. Data fra NSC er fremsendt i poster-format, men tilsvarende data er delvist publiceret i EPAR. Fagudvalget anvender data vedr. NSC fra EPAR. mBMI var et effektmål i NEURO-TTR, men pga. forskelle mellem grupperne i serum albumin (som bruges i beregningen af mBMI) er data ikke rapporteret. Ansøger har i stedet rapporteret data for BMI.

Ansøger har indsendt data fra et openlabel extension-studiet (NEURO-TTR-OLE) Data fra NEURO-TTR-OLE anvendes ikke i kategorisering af lægemidlets værdi, da alle patienter i studiet får inotersen. Da fagudvalget har ønsket længst mulig opfølgningstid, anvendes data fra NEURO-TTR-OLE til at perspektivere en evt. effekt udover 15 måneder. Resultater fra NEURO-TTR-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).

Fagudvalget bemærker, at der for 5 ud af 10 effektmål ikke er data for det efterspurgte effektmål, og der kan derfor ikke laves GRADE-vurderinger for disse 5 effektmål.



Der er nedgraderet for RoB for alle effektmål grundet en større andel af missing data i inotersenarmen samt betydende ubalancer ved baseline.

Der er nedgraderet for inkonsistens for alle effektmål, fordi der kun er ét studie.

Der er nedgraderet to niveauer for imprecision for effektmålet *bivirkninger, andel patienter der oplever  $\geq 1$  alvorlige uønskede hændelser (SAE)*, da konfidensintervallet indeholder både positiv og negativ værdi.

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat 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 klinisk spørgsmål 1.

**Table 3: Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse (OS)	Median overlevelse i antal måneder (6 mdr.)	Kritisk	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Neurologisk funktion	mNIS+7 1) gennemsnitlig ændring (NA) 2) andel patienter der opnår en ændring på ≤ 0 point (10 %-point)	Kritisk	1) -19,7 [-26,4; -13,0]  2) 17,2 %-point [2,4; 32,1]	1) Kan ikke kategoriseres  2) Ingen dokumenteret merværdi	1) ikke relevant  2) RR: 1,9 [1,02; 3,54]	1) ikke relevant  2) merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
	COMPASS-31 (NA)	Vigtigt	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Intet data	Kan ikke kategoriseres	
	mBMI (10%)	Vigtigt	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Intet data	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Norfolk QoL-DN 1) gennemsnitlig ændring (NA) 2) andel der opnår en ændring på ≤ 0 point (10 %-point)	Kritisk	1) -11,7 [-18,3; -5,1]  2) 23,1 [7,0; 39,2]	1) Kan ikke kategoriseres  2) merværdi af ukendt størrelse	1) Ikke relevant  2) RR: 1,86 [1,13; 3,05]	1) ikke relevant  2) moderat merværdi	Moderat merværdi
Handikapgrad	R-ODS gennemsnitlig ændring (NA)	Kritisk	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Gangfunktion	10 meters gangtest (0,1 m/sek)	Vigtigt	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Intet data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	1) Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (5 %-point) 2) Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	Vigtigt	10,5 %-point [-3,2; 24,0]	Kan ikke kategoriseres	1,48 [0,85; 2,57]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Merværdi af ukendt størrelse					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

CI = konfidensinterval, MKRF = Mindste klinisk relevante forskel, 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 inotersen ikke er forbundet med en højere dødelighed. Behandling med inotersen forventes at starte tidligt i patienternes sygdomsforløb, hvor patienterne i gennemsnit lever 6-12 år. Sygdommen progredierer henover mange år, og patienterne forventes derfor ikke at dø indenfor en tidshorisont, som relevant for et randomiseret registreringsstudie. Overlevelse var ikke et effektmål i det studie, der udgør datagrundlaget for vurderingen, og effektmålet kan derfor ikke kategoriseres. Da det vil kræve en markant længere opfølgningstid at undersøge effekten på overlevelse, vurderer fagudvalget ikke, at den manglende kategorisering for overlevelse bør trække den samlede værdi af lægemidlet ned. Der var 5/113 dødsfald i inotersenarmen mod 0/60 i placeboarmen. Fagudvalget gennemgår dødsfald i forbindelse med bivirkninger.

### *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 inotersen og placebo og 2) andelen af patienter der oplevede en ændring på  $\leq 0$  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 15 måneder. Fagudvalget vurderer, at for den gennemsnitlige hATTR-patient med aktiv sygdom vil der henover 15 måneder uden behandling være sket en sygdomsprogression i patienternes neurologiske funktion, som er klinisk relevant. Indenfor 15 måneder vil der ofte være sket betydende forværringer omfattende sensoriske, motoriske og autonome neurologiske funktioner. Dog kan der i de meget tidlige sygdomsstadier være patienter, som ikke oplever progression indenfor 15 måneder.

*Gennemsnitlig ændring på mNIS+7-skalaen:* Patienterne i inotersenarmen oplevede i gennemsnit en forværring fra baseline til 15 måneder på 5,8 på mNIS+7-skalaen, mens patienterne i placeboarmen oplevede en forværring på 25,5. Forskellen i den samlede ændring var -19,7 (95 % CI -26,4;-13,0). 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 positivt, at patienter i inotersenarmen oplever en mindre forværring af de neurologiske parametre på 15 måneder, uagtet hvilken skala det er målt på.

I openlabel extensionsstudiet NEURO-TTR-OLE rapporteres det, at patienter, som er behandlet med inotersen i NEURO-TTR, fortsætter med at have gavn af behandling i 39 måneder (15 måneder i NEURO-TTR+ 24 måneder i OLE). Patienter, som skiftede fra placebo i NEURO-TTR til inotersen i OLE, opnåede ligeledes en forsinkelse af sygdomsprogression efter dette skift. 69 % af patienter som opstartede i OLE var stadig i behandling, da denne analyse blev foretaget [11].

Ud fra data i Brannagan et al. [11] kan man se, at gennemsnitlig sygdomsprogression henover ~3 år ikke kan forhindres helt, men at sygdomsudviklingen bliver reduceret, hvilket fagudvalget vurderer er af betydelig værdi for patienterne.



*Gennemsnitlig ændring for delelementer af mNIS+7:* for alle delelementer var forskellene på punkttestimatet til fordel for inotersenarmen. Forskellene var statistisk signifikante for alle elementer på nær ”touch-pressure”, som er et underelement af den sensoriske undersøgelse og hjerterytme ved dyb respiration (HRdb), som er et mål for autonom dysfunktion.

Da fagudvalget vurderer, at forløbet for sygdommen ofte involverer en klinisk forværring indenfor flere af de neurologiske parametre, stemmer resultaterne fra delelementerne overens med resultaterne for den samlede komposit score mNIS+7.

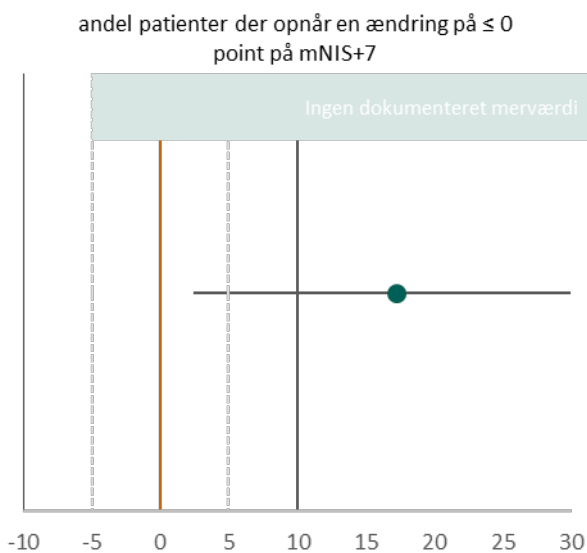
Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at behandling med inotersen forbedrer de enkelte delelementer relativ til behandling med placebo.

*Andelen af patienter der oplevede en ændring på  $\leq 0$  i mNIS+7:* I inotersenarmen oplevede 36,5 % en ændring på  $\leq 0$  i mNIS+7 svarende til en forbedring eller stabilisering af neurologiske symptomer. Tilsvarende oplevede 19,2 % af patienterne i placeboarmen en ændring på  $\leq 0$ .

Dette svarer til en relativ risiko på 1,9 (1,02; 3,54). Baseret på den relative effektforskel i andelen, der oplever en ændring på  $\leq 0$ , har inotersen en foreløbig *merværdi af ukendt størrelse*.

Forskellen mellem de to arme på den absolutte skala er 17,2 % point (2,4; 32,1). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er dog tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel (10 %-point). Derfor er den foreløbige værdi af inotersen ingen dokumenteret merværdi vedr. andelen af patienter, der oplevede en ændring på  $\leq 0$  i mNIS+7. Fagudvalget bemærker, at konfidensintervallet ikke inkluderer effekttørrelser med en negativ værdi.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1.



**Figur 1:** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter der oplevede en ændring på  $\leq 0$  i 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 som supplement til mNIS+7 at belyse autonom dysfunktion ved den gennemsnitlige ændring fra baseline målt med værktøjet COMPASS-31. Fagudvalget definerede ikke en mindste klinisk relevant forskel.

Ansøger har ikke indsendt data for COMPASS-31, da dette ikke var målt i studiet. Ansøger har i stedet indsendt data for delelementer af Norfolk-QoL og neuropathy symptom and change (NSC) score, som måler på autonom funktion. Herudover findes også i mNIS+7 HRdb, som er et mål for neurogen autonom dysfunktion. Fagudvalget har i protokollen beskrevet, at de accepterer andre måleredskaber end COMPASS-31 og vurderer, at de indsendte data kan anvendes til at belyse den autonome dysfunktion.

I underdomænet autonom neuropati i Norfolk-QoL ses en numerisk forbedring med inotersen vs. placebo men forskellen opnår ikke signifikans ( $P = 0,134$ ). Som tidligere beskrevet ses ingen forskel på HRdb ( $P = 0,38$ ) i mNIS+7.

På NSC-skalaens domæner vedr. autonom funktion ses en borderline signifikant forbedring med inotersen vs. placebo ( $P = 0,03-0,05$ ).

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienter med inotersenbehandling opnår færre autonome symptomer relativ til placeboarmen, uagtet hvilket måleredskab der anvendes.

Den foreløbige værdi af COMPASS-31 kan ikke kategoriseres.

### 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  $\text{kg/m}^2$  ganget med albumin i g/liter. Lavere niveauer indikerer forværring.

mBMI var et effektmål i NEURO-TTR men pga. observerede forskelle i serum albumin, som varierede mellem grupperne, er data for mBMI ikke anvendelige og derfor ikke rapporteret. Data for BMI viste ikke forskel mellem grupperne. Den foreløbige værdi af mBMI kan ikke kategoriseres.

### Samlet vurdering af neurologisk funktion

Samlet set vurderer fagudvalget, at behandling med inotersen giver *merværdi af ukendt størrelse* for effektmålet neurologisk funktion. Fagudvalget lægger vægt på, at inotersen kan reducere sygdomsprogressionen. Fagudvalget beskriver, at for neurologiske funktionsmål vil patienter med hATTR i aktiv sygdom ofte opleve forværring over 15 måneder, og at forværringer indenfor denne tidsramme oftest vil være klinisk betydende. Hvis man kan forsinke denne proces, vil det være betydende for patienten, også selvom man ikke helt kan forhindre sygdomsprogressionen. Der er opnået *merværdi af ukendt størrelse* for den relative forskel i andel, der opnår stabilisering eller forbedring af mNIS+7. Fagudvalget vurderer, at de absolutte forskelle underbygger denne værdi og vurderer, at den samlede værdi for effektmålet neurologisk funktion er *merværdi af ukendt størrelse*.

### Livskvalitet

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

*Gennemsnitlig ændring på Norfolk-QoL-DN-skalaen:* Patienterne i inotersenarmen i NEURO-TTR-studiet oplevede fra baseline til 15 måneder et gennemsnitligt ændring på 1,0 (-3,2, 5,2) på Norfolk-QoL-DN-skalaen, hvilket indikerer en uændret livskvalitet. Patienterne i placeboarmen oplevede gennemsnitligt en stigning på 12,7 (7,4; 17,9). Forskellen mellem grupperne i gennemsnitlig ændring var -11,7 (-18,3; -5,1).

Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienterne i inotersenarmen bevarer deres livskvalitet set i forhold til den forværring, som ses i placebogruppen, og som er forventelig med sygdommens progression.

I openlabel extensionsstudiet NEURO-TTR-OLE rapporteres det, at patienter, som er behandlet med inotersen i NEURO-TTR, fortsatte med at have gavn af behandling i 39 måneder (15 måneder i NEURO-TTR+ 24 måneder i OLE). Patienter, som skiftede fra placebo i NEURO-TTR til inotersen i OLE, opnåede ligeledes en mindre forværring af livskvalitet efter dette skift. 69 % af de patienter, som opstartede i OLE, var stadig i behandling, da denne analyse blev foretaget [11].

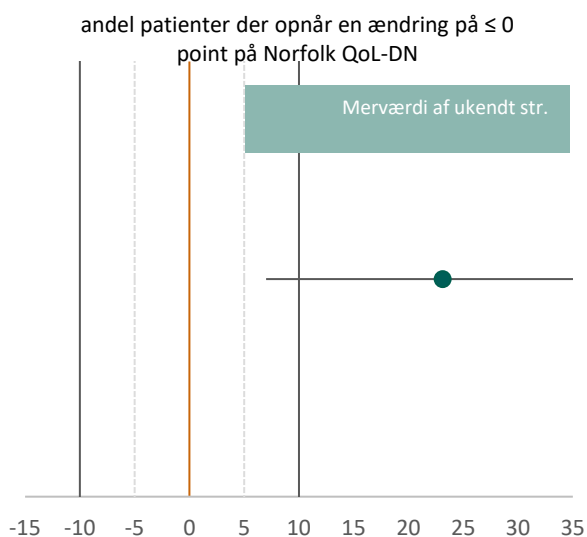
Ud fra data fra Brannagan et al. [11] kan man se, at den gennemsnitlig forværring i livskvalitet henover ~3 år ikke helt kan undgås, men at forværringen derimod bliver forsinket, hvilket er af betydelig værdi for patienterne.

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

I inotersenarmen oplevede 50,0 % af patienterne en ændring på  $\leq 0$  fra baseline til 15 måneder, mens det tilsvarende tal i placebogruppen var 26,9 %.

Baseret på den relative værdi (RR 1,86 (1,13; 3,05)) har inotersen foreløbigt *moderat merværdi*.

Forskellen mellem de to arme på den absolutte skala er 23,1 % point (7,0; 39,2). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Baseret på den absolutte værdi har inotersen derfor foreløbigt *merværdi af ukendt størrelse* vedr. andelen af patienter, der oplevede en ændring på  $\leq 0$  i Norfolk-QoL-DN.



**Figur 2.** Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen der opnår en ændring på  $\leq 0$  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 *moderat merværdi*. Fagudvalget lægger vægt på, at der er moderat merværdi og *merværdi af ukendt størrelse* for andel, der opnår en ændring på  $\leq 0$  på Norfolk-QoL-DN. Fagudvalget bemærker herudover, at inotersengruppen i gennemsnit opnår en stabilisering af livskvalitet, samtidig med at placebogruppen oplever en forværring, hvilket er forventeligt ved 15 måneders sygdomsprogression. Fagudvalget anser det meget positivt, hvis livskvaliteten ikke forværres i inotersengruppen over 15 måneder. Fagudvalget vurderer derfor, at den samlede værdi for effektmålet er *moderat merværdi*.

### Handikapgrad

Efter protokollens godkendelse blev fagudvalget opmærksomme på, at det vil være kritisk at vurdere, hvordan patientens handikapgrad bliver påvirket af behandling med inotersen. Handikapgraden, dvs. patientens oplevelse af funktionsniveau i dagligdagen, skal vurderes, for at se om der er sammenhæng med resultater på mNIS+7-skalaen, hvor neurologiske parametre vurderes, der ikke alle nødvendigvis giver symptomer. Fagudvalget bemærker, at der ikke er data i EPAR eller publicerede studier, der direkte måler handikapgraden, f.eks. ved brug af R-ODS-skalaen eller lignende skalaer, men at subdomæner på både på SF-36 og Norfolk-QoL belyser handikapgraden.

I Norfolk-QoL subdomæne vedr. ”activities of daily living” ses en statistisk signifikant forbedring ved inotersen sammenlignet med placebo. Af relevans for handikapgrad ses for SF-36v2 en statistisk signifikant forskel for domænerne ”fysisk funktion”, ”begrænsninger grundet fysisk helbred”, ”social funktion” ”begrænsninger på grund af følelsesmæssigt helbred”.

Værdien af effektmålet handikapgrad *kan ikke kategoriseres*. Resultaterne for subdomæner af Norfolk-QoL og SF36v2 indikerer en forbedring ved inotersenbehandling vs. placebo. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienter i inotersenarmen er bedre til at opretholde deres fysiske og mentale daglige funktioner end patienter i placeboarmen.

### Gangfunktion

Gangfunktion er ikke målt med 10 meters gangtest eller anden objektiv gangtest i NEURO-TTR. Ansøger har i stedet indsendt data fra subdomæner relateret til fysisk funktion og aktivitet fra Norfolk-QoL og SF-36v2.

Fagudvalget bemærker, at de indsendte data ikke belyser gangfunktion ved en objektiv test, men kan bruges til at belyse funktionen med et mere subjektivt mål.

For domænerne ”activities of daily living” og ”symptomer” hørende under Norfolk-QoL-redskabet ses en statistisk signifikant forskel mellem inotersen og placeboarmen, således at patienter behandlet med inotersen havde bedre fysisk funktion og færre problemer med aktivitet sammenlignet med patienter behandlet med placebo. Af relevans for gangfunktion ses tilsvarende statistisk signifikante forbedringer for inotersen vs. placebo for ”fysisk funktion” og ”begrænsninger grundet fysisk helbred” i SF-36v2.

Værdien af effektmålet *kan ikke kategoriseres*. Fagudvalget bemærker, at de relevante domæner for Norfolk-QoL og SF36 allerede er en del af vurderingen af effektmålet livskvalitet og/eller beskrevet ved effektmålet handikapgrad. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienter i inotersenarmen er bedre til at opretholde deres fysiske funktion end patienter i placeboarmen.

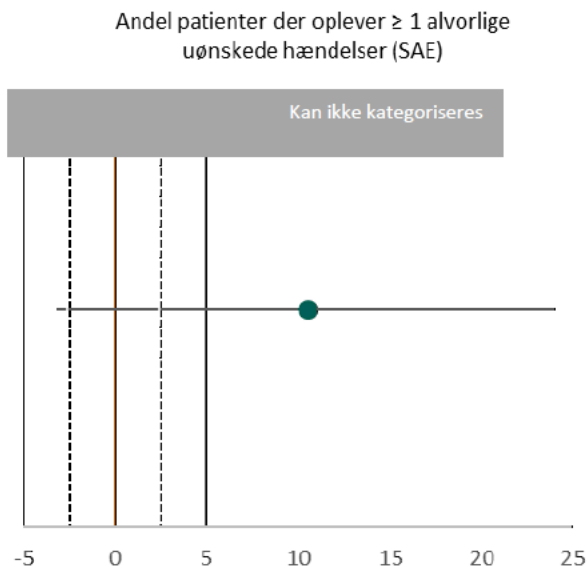
### Bivirkninger

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

*Andel der oplever  $\geq 1$  SAE:* I inotersenarmen over 15 måneder oplevede 32,1 % af patienterne  $\geq 1$  SAE, mens det gjaldt for 21,7 % 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 1,48 (0,86; 2,57)).

Den absolutte forskel er 10,5 %-point (-3,1; 24,0). Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en negativ klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger dog tættere på 0 (ingen effektforskel) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor kan den foreløbige værdi af inotersen vedr. andel der oplever  $\geq 1$  SAE *ikke kategoriseres* efter Medicinrådets metoder.



**Figur 3.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel der oplever  $\geq 1$  alvorlige uønskede hændelser. 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

Fra produktresumé: Resumé af sikkerhedsprofilen [12].

De hyppigst observerede bivirkninger under behandling med inotersen var forbundet med reaktioner på injektionsstedet (50,9 %). Andre hyppigt indberettede bivirkninger af inotersen var kvalme (31,3 %), anæmi (27,7 %), hovedpine (23,2 %), pyreksi (19,6 %), perifert ødem (18,8 %), kulderystelser (17,9 %), opkastning (15,2 %), trombocytopeni (13,4 %) samt fald i trombocytal (10,7 %).

Der var hyppige reaktioner på indstikstedet, som ofte var milde og forbigående.

Pausering skete oftere i inotersenarmen 52,7 % vs. 38,3 %, og denne forskel skyldes særligt fald i trombocytaltal og nyrepåvirkning, som forekom oftere i inotersenarmen. Der sås et øget behandlingsophør i inotersenarmen 23,3 % vs. 13,3 %, primært grundet bivirkninger (14,7 % vs. 1,7 %) [6].

Fagudvalget bemærker, at der ses alvorlige bivirkninger og komplikationer ved behandling med inotersen. Fagudvalget fremhæver især trombocytopeni og nyrepåvirkning, som også giver anledning til hyppig monitorering af patienterne. Herunder gennemgås dødsfald, trombocytopeni og nyrepåvirkning med udgangspunkt i EPAR [6], Benson et al [9] og Brannagan et al [11].

### ***Dødsfald***

Der blev fundet en ubalance i dødsfald i det kliniske program med 10 dødsfald rapporteret hos forsøgspersoner på inotersen sammenlignet med ingen hos forsøgspersoner på placebo eller placebo-inotersen. Fem af disse dødsfald forekom i det placebokontrollerede studie og yderligere fem i det ukontrollerede OLE-studie.

I det kontrollerede studie var dødsårsagerne kakeksi hos 2 personer, intestinal perforering hos 1 person, kongestiv hjertesvigt hos 1 person, hjertesvigt hos 1 person og intrakraniell blødning hos 1 person.

I OLE-studiet var dødsårsagerne kongestiv hjertesvigt, akut hjertesvigt/bakteriæmi/septisk shock, perifer neuropati og endokarditis hos 1 person hver.

Sygdomshistorie i tråd med kardiomyopati gik forud for svære eller alvorlige hændelser af atrieflimren og kongestiv hjertesvigt.

Den intrakranielle blødning skete som en konsekvens af trombocytopeni af grad 4 og betragtes af EMA som det eneste dødsfald relateret til inotersen, mens de andre tilfælde er forskellige dele af symptombilledet for hATTR og dermed peger mod sygdomsprogression eller komplikation af den underliggende sygdom.

Der var ved baseline en ubalance mellem inotersen og placebogruppen, hvad angår kardiomyopati, idet hhv. 66,4 % vs. 55 % var inkluderet i studiets subgruppe vedr. hjertepåvirkning (CM-ECHO-set). Dette tyder på, at patienter i inotersenarmen gennemsnitligt havde mere fremskreden sygdom, hvad angår kardiomyopati.

EMA vurderer, at disse ubalancer ved baseline i sygdommens sværhedsgrad, der favoriserer placebo, delvis kan have bidraget til den øgede dødelighed, der blev observeret med inotersen.

Fagudvalget bemærker, at det er bekymrende, at der ses et øget antal dødsfald i inotersenarmen. Dødsfaldene er foreneligt med sygdomsprogression fraset den intrakranielle blødning, og fagudvalget bemærker, at det derfor ikke er muligt at vurdere, om ubalancen i dødsfaldene var forårsaget af sygdomsprogression i nogle patienter, behandling med inotersen, eller blot en tilfældighed.

### ***Trombocytopeni***

Fald i trombocytaltal med følgende risiko for trombocytopeni er en alvorlig bivirkning ved inotersen. En patient døde på grund af intrakraniell blødning som følge af grad 4 trombocytopeni med en værdi på  $<10 \times 10^9/l$  inden for fire uger fra en normal værdi. Dødsfaldet skete, inden der blev indført systematisk monitorering af blodpladerne. Efter indførsel af ugentlig monitorering i NEURO-TTR var der ingen patienter, der fik niveauer under  $50 \times 10^9/l$ .

Mere end halvdelen af patienter behandlet med inotersen havde en værdi under laveste normalværdi for blodplader (dvs.  $<140 \times 10^9/l$ ). Fald med mere end 30 % og 50 % fra baseline er rapporteret hos 70,5 % og 18 % af patienterne. Fald i trombocytaltal blev registreret som en uønsket hændelse for 24,1 % af inotersenbehandlede patienter samlet for NEURO-TTR og NEURO-TTR-OLE. For 7,1 % var hændelsen af



grad 3 eller 4. I alt 5,4 % stoppede behandling grundet trombocytopeni. Doseringspauser grundet værdier under  $75 \times 10^9/l$  blev observeret for 10,0 % i inotersenbehandling.

For at minimere risikoen for trombocytopeni, skal patienternes trombocytal monitoreres hver 2. uge ved normale værdier og oftere ved værdier under  $100 \times 10^9/l$ , jf. produktresuméet. Der er indført forskellige kriterier for dosisreduktion, pausering eller fuld seponering ved værdier under 100, 75, 50 og  $25 \times 10^9/l$  [12].

EMA vurderer, at den øgede monitorering og risikominimering ved blodprøver minimum hver 2. uge gennem hele behandlingsforløbet er tilstrækkeligt til at undgå alvorlige hændelser vedr. trombocytopeni.

### **Nyrepåvirkning**

Forekomsten af nedsat nyrefunktion var højere hos patienter behandlet med inotersen vs. placebo i NEURO-TTR (20,5 % vs. 10 %). Disse omfattede proteinuri, nedsat eGFR, nedsat nyrefunktion, akut nyreskade og nyresvigt. Alvorlig nyrepåvirkning sås også oftere med inotersenbehandling. Inotersenbehandling blev vurderet at være (muligvis) relateret til 4 tilfælde af glomerulonephritis. Alle patienter med bekræftet glomerulonephritis i NEURO-TTR havde signifikant proteinuri før, og to forsøgspersoner havde et signifikant fald i eGFR før.

For at minimere risikoen for alvorlig nyrepåvirkning er inotersen kontraindiceret til patienter med en eGFR  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . For patienter med et fald i eGFR på  $> 30 \%$  under behandlingen bør inotersen pauseres. Yderligere skal nyrefunktion (UPCR og eGFR) monitoreres hver 3. måned eller oftere efter klinisk behov, baseret på eventuelle tidligere tilfælde af kronisk nyresygdom og/eller renal amyloidose. UPCR og eGFR bør monitoreres i 8 uger efter seponering af behandlingen. Patienter med et UPCR, der er lig med eller mere end 2 gange den øvre normalgrænse, eller en eGFR  $< 60 \text{ ml/min}$ , som er bekræftet ved gentagne test og ved mangel på anden forklaring, bør monitoreres hver 4. uge [12].

### **Samlet vurdering af bivirkninger**

Den samlede værdi for effektmålet bivirkninger kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at behandling med inotersen er forbundet med alvorlige bivirkninger og mulige komplikationer. Trombocytopeni og nyrepåvirkning er så alvorligt, at det giver anledning til at monitorere patienterne tæt.

Fagudvalget vurderer, at det er en ulempe for patienten og for den behandlende læge, at patienten skal have taget hyppige blodprøver gennem hele behandlingsforløbet, og at der herudover for en del patienters vedkommende skal justeres på dosis i perioder. Det er herudover muligt, at dosisreduktion/pausering kan svække virkningen af lægemidlet hos de patienter, som gennemgår dette. En større del af patienterne i inotersenarmen frafalder behandling, hvilket tyder på, at en del af bivirkningerne ikke tolereres eller er så alvorlige, at de må føre til seponering af lægemidlet.

Ved behandling med inotersen bør der være særlig opmærksomhed på trombocytopeni, forringelse af nyrefunktion, symptomer på vitamin A-mangel og eventuelle leversymptomer.

#### **5.1.5 Fagudvalgets konklusion**

Fagudvalget vurderer, at inotersen til hATTR med polyneuropati, stadie 1 og 2, giver en *merværdi af ukendt størrelse, som formentlig er lille*, sammenlignet med placebo. Fagudvalget lægger vægt på, at der er en moderat merværdi for effektmålet livskvalitet, og at resultaterne for neurologisk funktion også underbygger en merværdi, om end størrelsen herpå er mere usikker. Resultater vedr. handicapgrad og gangfunktion er indirekte og er dermed forbundet med usikkerhed, men de peger dog i samme retning som de øvrige effektmål.

Fagudvalget bemærker, at der er væsentlige alvorlige bivirkninger, som kræver en tæt monitorering af alle patienter og indebærer flere besøg på hospitalet. Den samlede merværdi af inotersen er på den baggrund mere usikker. Fagudvalget vurderer, at de alvorlige bivirkninger, den øgede dosisreduktion og det øgede behandlingsophør tyder på, at en andel af patienterne ikke tåler behandling med inotersen. For disse patienter vil det være relevant med andre behandlingsalternativer.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at den samlede merværdi af inotersen er *merværdi af ukendt størrelse som formentlig er lille*.

## 6 Andre overvejelser

### 6.1 Opdeling i stadie 1 og stadie 2

Fagudvalget efterspurgte 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.

Analyserne er opgjort for den gennemsnitlige ændring fra baseline til 15 måneder for mNIS+7 og Norfolk-QoL-DN.

I begge FAP-stadier ses effekt af inotersen overfor placebo på den gennemsnitlige ændring fra baseline til 15 måneder både for mNIS+7 og Norfolk-QoL-DN. I mNIS+7 ses der en større forskel mellem inotersenarmen og placeboarmen for FAP-stadie 2 sammenlignet med FAP-stadie 1. Denne forskel skyldes dog, at placebogruppen i FAP-stadie 2 har en større sygdomsprogression, og ikke at effekten af inotersen er markant forskellig. Fagudvalget vurderer, at data ikke giver anledning til at differentiere effekten af inotersen 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 inotersen er indiceret specifikt til hATTR med polyneuropati, ville det teoretisk også være relevant at adressere en eventuel hjertepåvirkning.

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

### 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 forudsætter opstart af behandling med inotersen også en biopsi, hvori der ses TTR-aflejringer i væv samt symptomer på polyneuropati. Bilag 1 viser en 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 og 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 inotersen. 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 gavnlige i forhold til at undgå eller formindske sygdomsprogression. Fagudvalget kan ud fra nuværende datagrundlag ikke vurdere, om inotersen vil kunne erstatte en levertransplantation i nogle patienter.

Studier har vist effekt af inotersen for patienter FAP-sygdomsstadie 1 og 2, men inkluderede ikke patienter i FAP-stadie 3 og NYHA-klasse III-IV. Inotersens 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 inotersen 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 inotersen. Behandlingen bør seponeres ved uacceptable bivirkninger, ved levertransplantation, 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 vurderingerne er endnu ikke afsluttet. Tafamidisindikation 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 og anbefalingsproces 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. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report. 2018.
7. 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.
8. EMA. Vyndaqel-H-C2294-X-0049-G: EPAR - Assesment report. 2020.
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. Coelho T, Yarlas A, Waddington-Cruz M, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, et al. Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol*. 2020;267(4):1070–9.
11. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *Eur J Neurol*. 2020;27(8):1374–81.
12. European Medicines Agency E. Inotersen - Produktresumé. 2018.

## 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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Redi Pecini Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Claus Holst-Hansen Overlæge	Region Nordjylland
Henrik Ølholm Vase Afdelingslæge	Region Midtjylland
<i>Udpegning i gang</i>	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
Astrid Juhl Terkelsen Speciallæge i Neurologi	Inviteret af formanden
Birthe Byskov Holm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<b>Tidligere medlemmer der har bidraget til arbejdet</b>	<b>Udpeget af</b>
Karen Rudolf Forsknings- og udviklingsterapeut, ambulatorieleder	Inviteret af formanden
Martin Busk Overlæge	Region Syddanmark

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
2100 København Ø  
+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	22. oktober 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), valsavtest og 24 timers blodtryk (adrenerg funktion). Dyb respiration indgår i mNIS+7<sub>inotersen</sub>, og posturalt hypotension indgår i mNIS+7<sub>patisiran</sub>.

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.

I Århus indtastes alle nydiagnosticerede patienter 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.

	<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)</b>	<b>Manglende data for effektmål</b>	<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres</b>	<b>Overordnet risiko for bias</b>
NEURO-TTR	Lav	Lav	Høj	Lav	Lav	Forbehold for risiko for bias

## 12.2 GRADE-profil

### GRADE-profil inotersen vs. placebo (NEURO-TTR)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Uøjagtighed	Andre overvejelser	inotersen	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
0												KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i mNIS+7												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	106	59	-	-19,7 [-26,4; -13,09]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Neurologisk funktion, andel patienter, der opnår ændring ≤ 0 i mNIS+7 score (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	31/85	10/52	RR: 1,9 [1,02; 3,54]	17,2 %-point [2,4; 32,1]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i COMPASS-31												
0												VIGTIGT
Neurologisk funktion, ændring i mBMI												
0												VIGTIGT
Handikapgrad, gennemsnitlig ændring i R-ODS												
0												KRITISK
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring i Norfolk QoL												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	106	59	-	-11,7 [-18,3; -5,1]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Livskvalitet, andel der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	42/84	14/52	RR: 1,86 [1,13-3,05]	23,1 %-point [7,0; 39,2]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Gangfunktion, gennemsnitlig ændring i 10 minutters gangst (m/s)												
0												VIGTIGT
Bivirkninger, andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Meget alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	36/112	13/60	RR: 1,48 [0,85; 2, 57]	10,5 %-point [-3,1; 24,0]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
<i>CI Konfidensinterval; HR Hazard ratio; RR Relativ risiko</i> <i>a. Der er nedgraderet for risiko for bias primært grundet missing data i inotersenarmen.</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 for uøjagtighed.</i>												