

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] 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 arvet 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 arvet 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.

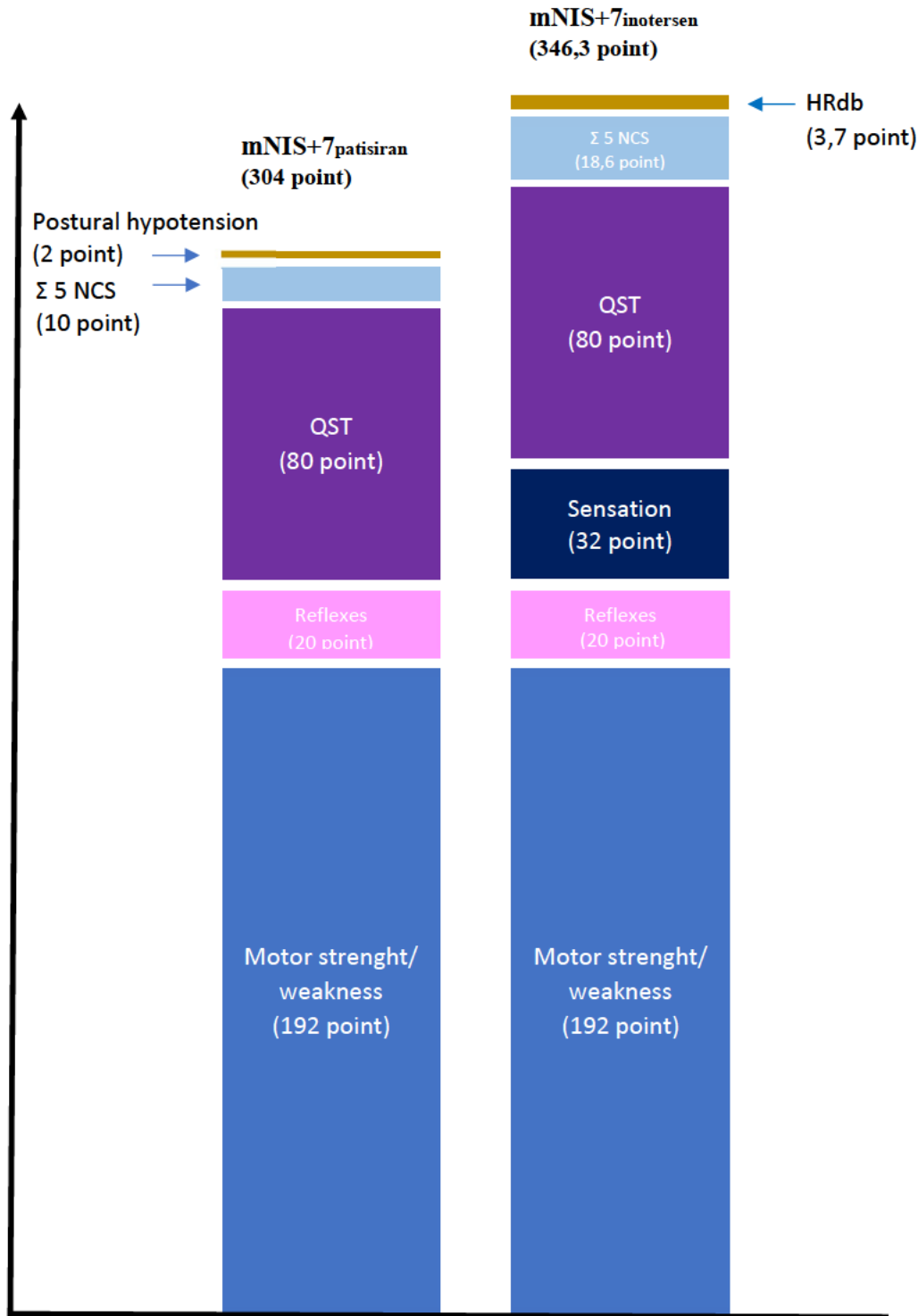
De neurologiske funktioner, der ønskes undersøgt, spænder bredt og inkluderer blandt andet:

- 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 (fagudvalgs koordinator)
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.