

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

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 22. juni 2020

Dokumentnummer 78604

Versionsnummer 1.0

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

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

## 1 Medicinrådets konklusion

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

Vurderingen er baseret på evidens af moderat kvalitet.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

## 2 Begreber og forkortelser

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

### 3 Introduktion

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

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

#### 3.1 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose

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

#### *Symptomer*

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

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

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

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

### *Stadieinddeling*

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

I Danmark anvendes aktuelt ikke denne stadietinddeling.

### *hATTR i Danmark*

Fagudvalget beskriver, at i Danmark kendes aktuelt 38 patienter med kendt mutation og diagnosen hATTR. [redacted] early onset p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og [redacted] p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, hvoraf den ene er levertransplanteret. Sygdommen viser sig ved disse mutationer ved perifer polyneuropati og neurogen autonom dysfunktion. Alle polyneuropati patienter i [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 [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 [redacted] af danske patienter er opstartet behandling med lægemidlet tafamidis.

Antallet af patienter, som kan være kandidater til behandling med nyere lægemidler indenfor indikationen polyneuropati, er usikkert og afhænger af, hvor mange patienter der findes ved screening af polyneuropati patienter [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, fedtaspirat eller hjertebiopsi. Ved verificering af amyloidaflejringer ved 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid skintigrafi skal man udelukke primær amyloidose [4]. Småfiberpolyneuropati diagnosticeres ved kliniske symptomer på længdefhængig polyneuropati og to abnorme af følgende tre: Hudbiopsi (intraepidermal nerve fibre density), svedtest (quantitative sudomotor axon reflex test) og quantitative sensorisk test. Neurogen autonom dysfunktion kan diagnosticeres ved vippelejetest, Valsalva-test og dyb respiration for at vurdere det sympatiske og parasympatiske nervesystem. Skader på de store nervefibre diagnosticeres ved elektroneuronografi (se Bilag 1 for en beskrivelse af hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis).

## 3.2 Patisiran

Patisiran er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR-amyloidose) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. Patisiran er godkendt af EMA i 2018. Patisiran er en dobbeltstrenget lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' 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  $\geq 100$  kg, er den maksimale anbefalede dosis 30 mg. Et dagligt tilskud af 2.500 IE vitamin A anbefales til patienter, som behandles med patisiran.

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

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



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

### 3.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

## 4 Metode

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

*Population*

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

*Intervention*

Patisiran i godkendte dosering.

*Komparator*

Placebo.

*Effektmål*

Se tabel 1.

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

Effektmål*	Måleenhed	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Mindste klinisk relevante forskel
<b>Overlevelse</b>	Median	Kritisk	Dødelighed	½ år
<b>Neurologisk funktion</b>	mNIS+7 1) gennemsnitlig ændring 2) andel patienter der opnår en ændring på ≤ 0 point	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	1) NA 2) 10 %-point
	COMPASS-31	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
	mBMI	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	10%
<b>Handikapgrad#</b>	Rasch-built Overall Disability scale	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
<b>Livskvalitet</b>	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
<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 vigtigt at vurdere, hvordan patientens handicapgrad bliver påvirket af behandling med patisiran. Effektmålet beskrives i gennemgangen af resultaterne.

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

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

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

Oplysninger om studiet fremgår af tabel 2.

**Tabel 2: Oversigt over inkluderede artikler**

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

#### APOLLO

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

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

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

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

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

#### *ALN-TTR02-006-OLE*

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

### 5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

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

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

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

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

### *Overlevelse (kritisk)*

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

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

### *Neurologisk funktion (kritisk)*

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

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

#### **mNIS+7**

Fagudvalget ønskede at vurdere neurologisk funktion opgjort ved mNIS+7 på to måder: 1) den gennemsnitlige ændring fra baseline mellem patisiran og placebo og 2) andelen af patienter der oplevede en ændring på  $\leq 0$  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 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at for den gennemsnitlige hATTR patient med aktiv sygdom vil der henover 18 måneder uden behandling være sket en sygdomsprogression i patienternes neurologiske funktion, som er klinisk relevant. Indenfor 18 måneder vil der ofte være sket invaliderende forværringer omfattende sensoriske, motoriske og autonome neurologiske funktioner.

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

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

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



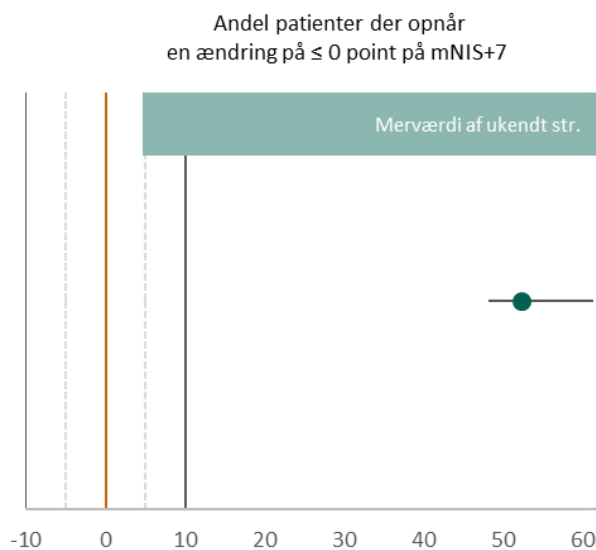
blodtryk, mens der for de resterende delelementer (NIS-W, NIS-R,  $\sum$  5 NCS) ikke var forskel fra baseline til 18 måneder. Der var signifikant forskel mellem placebo og patisiran for alle delelementer [3,11].

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

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

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

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



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

## COMPASS-31

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

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



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

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

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

### **mBMI**

Fagudvalget ønskede også neurologisk funktion belyst ved mBMI, hvilket belyser patienternes ernæringsstatus som et mål for autonom dysfunktion. Fagudvalget definerede en ændring i mBMI på 10 % som værende klinisk relevant. mBMI måles som vægt i kg/m<sup>2</sup> ganget med albumin i g/liter. Lavere niveauer indikerer forværring.

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

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

### **Samlet vurdering af neurologisk funktion**

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

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

### *Handikapgrad (kritisk)*

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

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

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

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

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

#### *Livskvalitet (kritisk)*

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

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

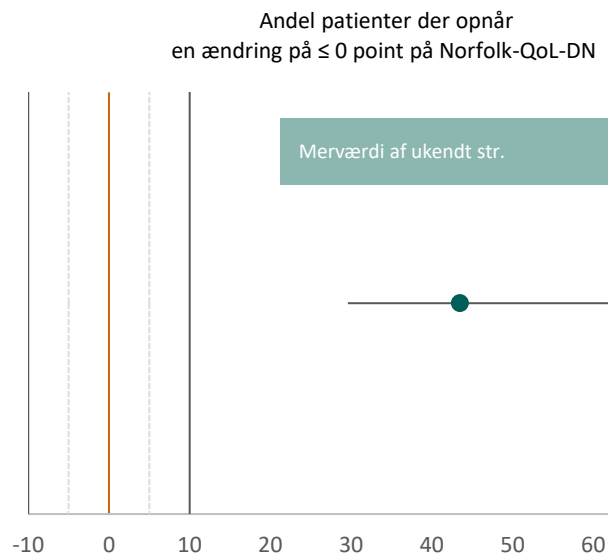
I openlabel extension-studiet ALN-TTR02-006-OLE rapporteres det, at patienter, som er behandlet med patisiran i APOLLO, bibeholder effekten i 30 måneder. Patienter, som fik placebo i APOLLO, opnår ligeledes en stabilisering af livskvalitet på de første 12 måneder, hvor de behandlet med patisiran [3,11].

*Andelen af patienter der oplevede en ændring på  $\leq 0$  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 patisiranarmen oplevede 51,4 % af patienterne en ændring på  $\leq 0$  fra baseline til 18 måneder., mens det tilsvarende tal i placebogruppen var 10,4 %.

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

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



**Figur 2.** Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for andel der opnår en ændring på  $\leq 0$  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.

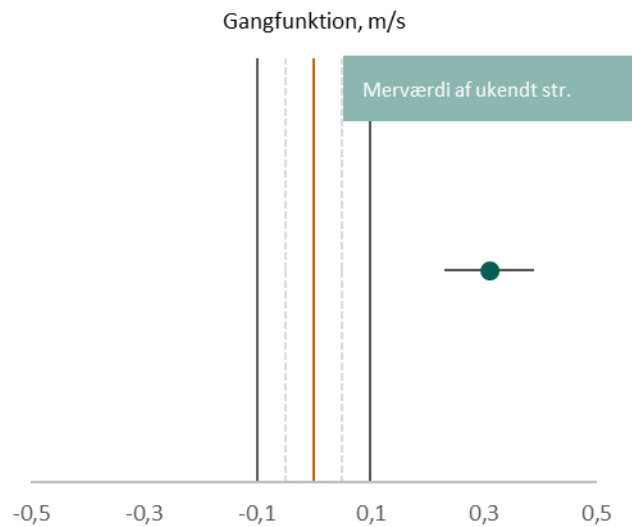
### Samlet vurdering af livskvalitet

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

### Gangfunktion (vigtigt)

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

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



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

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

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

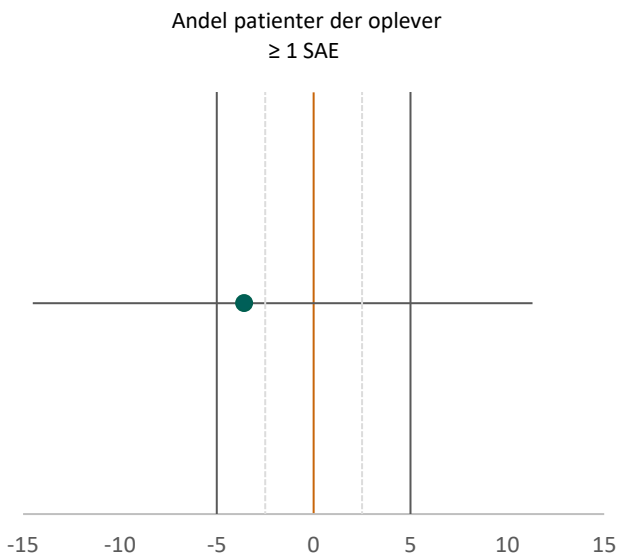
#### *Bivirkninger (vigtigt)*

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Samlet vurdering af bivirkninger

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

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

#### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

## 6 Andre overvejelser

### 6.1 Opdeling i stadie 1 og stadie 2

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

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

### 6.2 Kardiomyopati

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

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

### 6.3 Opstart og seponering

#### 6.3.1 Opstart

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

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

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



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

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

### 6.3.2 Seponering

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

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

## 6.4 Sammenligning af eksisterende lægemidler

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

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

## 7 Relation til behandlingsvejledning

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



## 8 Referencer

1. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. GeneReviews®. 1993.
2. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis: A “Zebra” of Many Stripes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):173–5.
3. EMA. Onpattro: EPAR - Public assesment report. 2018.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
5. Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, Tynismaa H, et al. Screening for Fabry disease and Hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small-fiber and mixed neuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):354–7.
6. Ihse E, Suhr OB, Hellman U, Westermark P. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(2):171–80.
7. EMA. Vyndaqel: EPAR - Public assesment report. 2011.
8. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report. 2018.
9. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21.
10. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol*. 2020;267(3):703–12.
11. Polydefkis M, Gonzalez-Duarte A, Coelho T, Wixner J, Kristen A V, Schmidt H, et al. Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients with hATTR Amyloidosis: Global OLE Study [internet]. 2019 [citeret 27. februar 2020]. Tilgængelig fra: [https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/06/PNS-2019\\_Pati-Global-OLE\\_FINAL3.pdf](https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2019/06/PNS-2019_Pati-Global-OLE_FINAL3.pdf)

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

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

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

**Medicinrådets sekretariat**

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

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	22. juni.2020	Godkendt af Medicinrådet.

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

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

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

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

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

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

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

## 12 Bilag 2: Evidensens kvalitet

### 12.1 Cochrane, Risk of Bias

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

	<b>Risiko for bias i randomiserings processen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet 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>
APOLLO	lav	lav	forbehold	lav	forbehold	forbehold

## 12.2 GRADE-profil

**GRADE-profil Patisiran vs. placebo (APOLLO)**

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

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