

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende inotersen til
behandling af arvelig
transthyretinmedieret
amyloidose med
polyneuropati stadie 1 og 2

Anb



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om baggrunden for Medicinrådets anbefaling

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

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	09. december 2020
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	99143
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

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

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



1. Anbefaling vedrørende inotersen til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2

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

Inotersen er formentlig lidt bedre for patienterne end ingen behandling. Medicinrådet har lagt vægt på, at der er alvorlige bivirkninger forbundet med behandlingen.

Medicinrådet vurderer derfor, at omkostningerne forbundet med behandlingen er for høje i forhold til lægemidlets effekt og bivirkninger.

2. Medicinrådets konklusion vedrørende lægemidlets værdi

Medicinrådet vurderer, at inotersen til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2, giver en merværdi af ukendt størrelse, som formentlig er lille, sammenlignet med placebo (ingen behandling).

Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.

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

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

Læs mere i Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og den bagvedliggende protokol (se bilag 4 og bilag 7).

3. Resultater af sundhedsøkonomiske analyser

I Medicinrådets hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 4,2 mio. kr. sammenlignet med ingen behandling for et gennemsnitligt behandlingsforløb. De årlige budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet i det 5. år vil være ca. 11,1 mio. kr. ved ibrugtagning af lægemidlet. Lægemiddelvirksomheden har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser lavere. Beregningen af omkostningerne er forbundet med betydelige usikkerheder, og der er derfor lavet følsomhedsanalyser.



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

4. Alvorlighed

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

5. Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til ikke at bruge inotersen til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2.

6. Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 23 uger og 2 dage på arbejdet med inotersen til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2.

7. Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



9. Bilag

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. inotersen, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. inotersen
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog
4. Medicinrådets vurdering vedr. inotersen til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. inotersen til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 og 2, version 1.0

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Inotersen

*Arvelig transthyretinmedieret 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 nye indikationer kan anbefales som 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.

Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for inotersen til patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "Sekretariatets vurdering". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor. Afsnit 4.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	98854
Versionsnummer	1.0

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



Indholdsfortegnelse

1.	Liste over forkortelser.....	3
2.	Opsummering.....	4
3.	Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	5
3.2	Problemstilling	6
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	7
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	7
4.1.1	Modelbeskrivelse	7
4.1.2	Analyseperspektiv	11
4.2	Omkostninger	12
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	12
4.2.2	Hospitals- og kommunale omkostninger	12
4.2.3	Bivirkningsomkostninger	15
4.2.4	Patientomkostninger	15
4.3	Følsomhedsanalyser	17
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	18
5.	Resultater.....	20
5.1	Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	20
5.1.1	Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	21
6.	Budgetkonsekvenser.....	22
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	22
6.2	Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	23
7.	Diskussion	24
7.1	Usikkerheder	24
8.	Referencer.....	25
9.	Bilag	26
9.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	26
9.2	Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	26



1. Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
hATTR	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
KM	Kaplan Meier
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PND	<i>Polyneuropathy disability</i>
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser



2. Opsummering

Baggrund

Inotersen er indiceret til behandling af patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Akcea Therapeutics.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med inotersen over en tidshorisont på 30 år. Inotersen sammenlignes med placebo.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for inotersen ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med placebo over en tidshorisont på 30 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 4,2 mio. DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af inotersen som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 11,1 mio. DKK i år 5.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for inotersen. Derudover drives de inkrementelle omkostninger af hospitalsomkostninger og kommunale omkostninger for FAP-stadie 3.



3. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Akcea Therapeutics (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af inotersen og har den 29. juni 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af inotersen som standardbehandling på danske hospitaler til behandling af patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

3.1 Patientpopulation

Arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) skyldes forandringer i det gen, som koder for dannelsen af proteinet transthyretin. Der er identificeret ~150 forskellige mutationer på verdensplan, som kan forårsage sygdommen.

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 [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.

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 småfibreuropati eller blandet neuropati [1]. Disse patienter havde dog ikke tegn på neurogen autonom dysfunktion. Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.

3.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret placebo som komparator til inotersen for populationen specificeret i afsnit 1.1., se Tabel 1.



Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

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

3.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af inotersen som standardbehandling på danske hospitaler til den nævnte indikation. Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af inotersen som behandling og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

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



4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

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

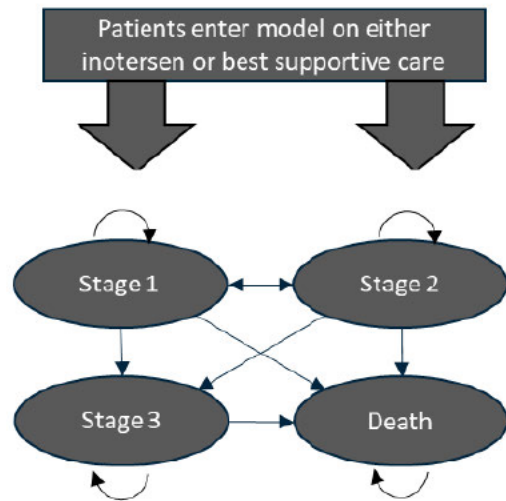
4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af hATTR. Sammenligningerne med placebo er udarbejdet på baggrund af data fra ét randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II/III-studie, NEURO-TTR, der direkte sammenligner inotersen med placebo hos patienter med hATTR [2].

Grundet umodent data på overlevelse i NEUTO-TTR-studiet anvender ansøger et studie af Sattianayagam et al. [3] til at beskrive patienternes overlevelse. Studiet af Sattianayagam et al. er et prospektivt studie, der bygger på data på 78 patienter med hATTR.

4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en Markov-model, der estimerer omkostninger baseret på det sygdomsstadie, patienten befinder sig i. Hvert stadie er forbundet med bestemte sandsynligheder for forværring af sygdommen (progression) og sygdomsforbedring. Stadierne er defineret ud fra FAP-stadier. Modellen består af fire sygdomsstadier: FAP-stadie 1, FAP-stadie 2, FAP-stadie 3 og død. Se Figur 1 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem de forskellige stadier. En cyklus i modellen er 4 uger.



Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

Alle patienter starter i enten sygdomsstadierne stadiet 1 og stadiet 2 baseret på den initierende inddeling fra NEURO-TTR-studiet, se Tabel 2. Idet inotersen ikke anbefales at blive opstartet hos patienter i stadiet 3, omfattede NEURO-TTR-studiet kun patienter, som ved studiets start var i stadiet 1 og stadiet 2. Patienterne er i gennemsnit 59 år ved studiestart.

Tabel 2: Fordeling af patienter på baggrund af FAP-stadie

FAP-stadie	Stadie 1	Stadie 2	Stadie 3
Fordeling	66 %	34 %	0 %

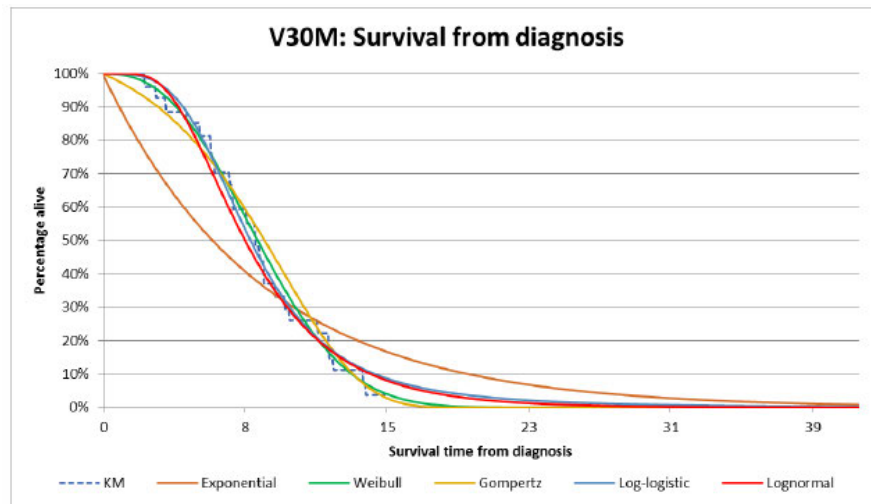
Patienternes sandsynlighed for progression og sygdomsforbedring er estimeret ud fra den observerede patientfordeling i hvert FAP-stadie fra NEURO-TTR-studiet. I studiet blev patienternes FAP-stadie vurderet ud fra Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life data i uge 35 og 65. Disse sandsynligheder for at bevæge sig mellem stadierne er efterfølgende blevet omregnet til sandsynlighed pr. 4. uge.

Sandsynlighederne for at bevæge sig mellem stadierne efter uge 66 baseres på data fra uge 35-66 uger. Ansøger antager dog, at patienter, der modtager placebo, ikke kan bevæge sig fra stadiet 2 til stadiet 1 efter uge 66, idet ansøger argumenterer for, at dette vil være ekstremt usandsynligt, at patienterne, som modtager placebo, vil kunne få signifikant øget livskvalitet efter 66 uger.

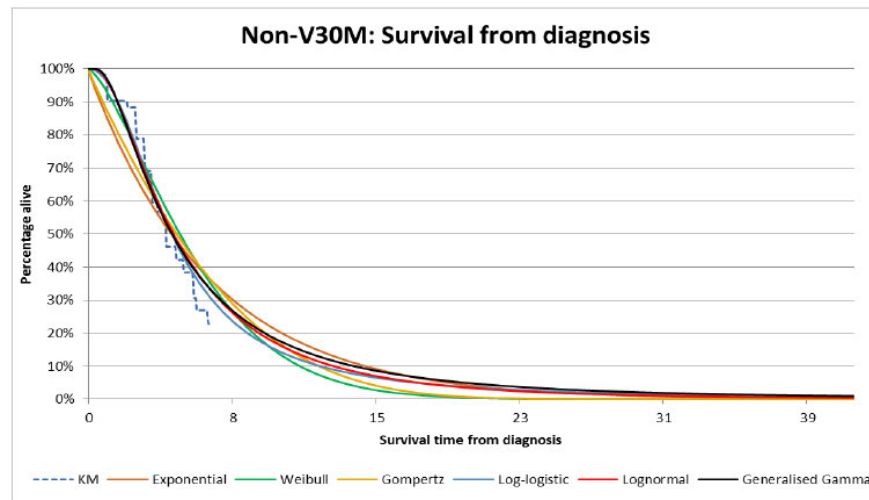
Ansøger anvender samme mortalitet for både patienter, som modtager inotersen og placebo, idet der er ikke dokumenteret nogen direkte effekt på overlevelse af behandling af hATTR med inotersen. Dog modellerer ansøger mortaliteten separat for to mutationstyper, V30M- og non-V30M-mutation på baggrund af data fra Sattianayagam et al. Overlevelserne er derefter vægtet efter fordelingen af V30M- og non-V30M-mutation i NEURO-TTR-studiet for at afspejle dødeligheden for populationen i NEURO-TTR-studiet. For både V30M- og non-V30M-mutation anvender ansøger ekstrapolerede Kaplan-Meier (KM)-data for OS. Ansøger har anvendt en weibull funktion til at



ekstrapolere OS for både V30M- og non-V30M-mutation, se Figur 2 og Figur 3. Ved anvendelse af disse ekstrapoleringer bliver den gennemsnitlige levetid i modellen [redacted] år for både patienter, der modtager inotersen og placebo. Ansøger antager samtidig, at sandsynligheden for at dø er ens, uanset hvilket FAP-stadie, patienterne befinder sig i.



Figur 2: Ekstrapolerede funktioner for OS for V30M.

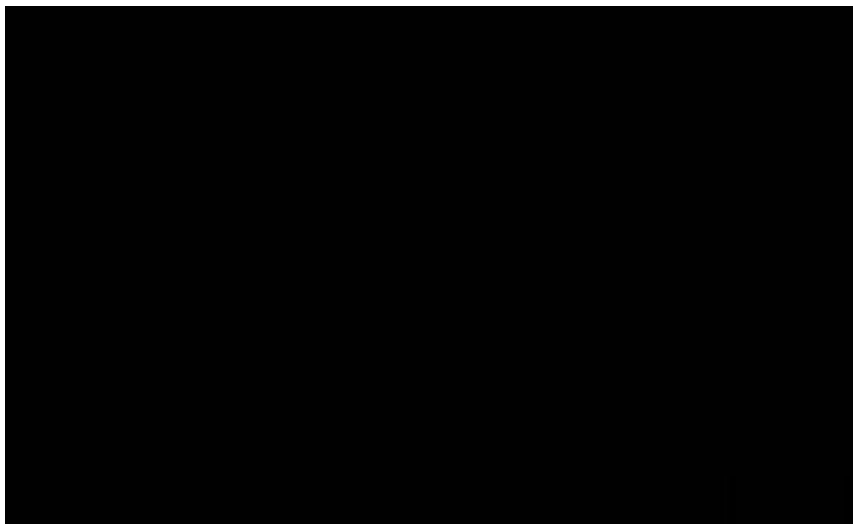


Figur 3: Ekstrapolerede funktioner for OS for non-V30M.

Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for inotersen på baggrund af ekstrapolerede KM-data for *time to discontinuation* fra NEURO-ATTR OLE-studiet, hvilket er et open-label extension-studie, der inkluderede patienter fra NEURO-TTR-studiet. Ansøger har anvendt en eksponentiel funktion til at ekstrapolere data, se Figur 4. Ved anvendelse af denne ekstrapolering bliver den gennemsnitlige behandlingsvarighed [redacted] år.



Ansøger antager, at det kun er patienter i FAP-stadie 1 og 2, der behandles med inotersen, idet ansøger antager, at behandling med inotersen seponeres, når patienter progredierer til stadie 3.



Figur 4: Ekstrapolerede funktioner for *time to discontinuation* for inotersen.

Sekretariatets vurdering

Ansøger har valgt at lave en begrænsning, således at patienter, som modtager placebo, ikke kan bevæge sig fra stadie 2 til stadie 1 efter 66 uger på trods af, at dette ses i data før uge 66. Fagudvalget vurderer, at patienterne generelt ikke vil bevæge sig fra stadie 2 til 1 uden behandling, men at det er observeret i studiet grundet måleusikkerhed ved stadietildelingen som er baseret på subjektive vurderinger. Fagudvalget vurderer derfor, at studiedata for at bevæge sig fra stadie 2 til 1 uden behandling bør anvendes efter uge 66, fordi måleusikkerheden er indlejret i dette data. Sekretariatet ændrer denne antagelse i sekretariatets hovedanalyse. Dette har lille betydning for analysens resultat.

Sekretariatet vurderer ikke, at weibull funktionen har bedst statistisk fit på data for non-V30M-mutationen. Sekretariatet har derfor opfordret ansøger til at udarbejde en mulighed, hvor KM-data anvendes indtil 5 år, hvorefter eksponentiel funktion anvendes til at ekstrapolere KM-data efter år 5. Sekretariatet vælger derfor at benytte den ekstrapolering for overlevelse for non-V30M-mutation i sekretariatets hovedanalyse. Fagudvalget mener ikke, at det er sandsynligt, at alle patienter har ens risiko for at dø, uanset hvilket FAP-stadie, de befinder sig i. Ansøger har inkluderet muligheden for at angive et scenarie, hvor patienter i stadie 3 har dobbelt så stor dødelighed end patienter i stadie 1 og 2. Dette fungerer således at patienter i stadie 1 og 2 får en lavere dødelighed end antaget i scenariet med ens dødelighed uanset FAP-stadie, mens stadie 3 får en højere dødelighed. Dette giver samtidig en forskel i overlevelse mellem inotersen og placebo, hvilket fagudvalget vurderer som rimelig, idet inotersen forventes at forsinke sygdomsprogressionen. Således giver det en gennemsnitlig levetid i modellen på ■■■ år for inotersen og ■■■ år for placebo, hvis man antager at patienter i stadie 3 har dobbelt så stor dødelighed end patienter i stadie 1 og 2. Modellens måde at modellere



dødeligheden på i modellen medfører, at patienter, som modtager placebo, i gennemsnit er i længere tid i FAP-stadie 3 end patienter, der behandles med inotersen, hvilket sekretariatet vurderer er usandsynligt. I scenariet med dobbelt så høj dødelighed afhjælpes dette problem en smule, men der er stadig omkring 1 års forskel mellem de to arme. Hvis patienter i stadie 3 derimod har fire gange så høj dødelighed som patienter i stadie 1 og 2, bliver den gennemsnitlige levetid i modellen ■■■ år for inotersen og ■■■ år for placebo. I dette scenarie er der stadig en forskel i gennemsnitlig tid i stadie 3 mellem inotersen og placebo. Scenariet giver dog et mere realistisk billede af patienternes tid i de forskellige stadier sammenlignet med hvad man ved fra eksisterende litteratur indenfor området. Sekretariatet antager derfor, at patienter i stadie 3 har fire gange så høj dødelighed som patienter i stadie 1 og 2 i sin hovedanalyse.

Fagudvalget vurderer, at ikke at det er rimeligt at antage, at patienter stopper med behandling med inotersen, hvis patienterne progredierer til stadie 3. Da inotersen forventes at kunne reducere sygdomsprogression, men ikke nødvendigvis helt bremse progression over en længere periode, kan nogle patienter forvente nogen sygdomsprogression hen over tid, uden at dette nødvendigvis bør lede til seponering af lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at behandlingen bør seponeres ved uacceptable bivirkninger, ved levertransplantation, ved manglende effekt, når patienten er i terminalstadiet eller har så udtalt sygdomsudvikling, at behandlingen ikke længere skønnes meningsfuld. Sekretariatet antager derfor i sin hovedanalyse, at alle patienter fortsætter i behandling med inotersen, når de progredierer til stadie 3 og får behandling i 50 % af tiden i stadie 3.

Sekretariatet udarbejder egen hovedanalyse, hvor en kombineret ekstrapolering anvendes for non-V30M-mutationen. Sekretariatet ændrer desuden risiko for dødelighed i FAP-stadie 3 til fire gange så højt som dødeligheden i stadie 1 og 2 samt antager at patienter, som progredierer til stadie 3, får behandling i 50 % af tiden i stadie 3. Derudover tillader sekretariatet, at patienter, som modtager placebo, kan bevæge sig fra stadie 2 til stadie 1 efter 66 uger i sekretariatets hovedanalyse.

4.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 41 år, svarende til livstid. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at en tidshorizont på livstid opfanger alle omkostninger vedr. sygdomsprogression og død. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %, mens omkostninger fra år 36 er diskonteret med en rate på 3 %.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet bemærker, at der ikke er flere patienter i live i modellen efter 30 år i sekretariatets hovedanalyse, hvor antagelserne vedr. ekstrapolering og dødelighed er ændret. Sekretariatet ændrer derfor tidshorizonten til 30 år, da de ekstra 11 år medtaget i ansøgers analyse ikke har indflydelse på analysens resultat.

Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men ændrer tidshorizonten til 30 år i sin hovedanalyse.



4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af inotersen sammenlignet med placebo. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patient- og transportomkostninger. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger for inotersen bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Inotersen doseres som 284 mg som s.c.-injektion én gang om ugen. Af hensyn til doseringens kontinuitet skal patienterne tage injektionen på den samme dag hver uge. Den anvendte lægemiddelpris for inotersen er i SAIP, se Tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (september 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Inotersen	284 mg	4 stk.	████████	Amgros

Ansøger antager, at den relative dosisintensitet for inotersen er █████ % , fordi patienter glemmer at tage inotersen, hvilket ansøger argumenterer for stemmer overens med *real-world setting*.

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget erfarer, at patienterne kan tage inotersen i dagene efter en glemt dosis og vurderer derfor, at den relative dosisintensitet er 95 %, hvilket sekretariatet anvender i sin hovedanalyse. Denne ændring har kun lille betydning for analysens resultat.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger. Dog ændrer sekretariatet den relative dosisintensitet til 95 %.

4.2.2 Hospitals- og kommunale omkostninger

Da inotersen er en selvadministrerende injektion, har ansøger ikke inkluderet nogen administrationsomkostninger. Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af patienter, der behandles med inotersen, hvilket ansøger antager at være ét ambulante besøg hver 3. måned. Hertil antages det, at patienterne også får testet deres nyrefunktion, da der er risiko for glomerulonephritis hos patienter behandlet med inotersen. Ved hver 4. ambulante besøg antager ansøger, at patienterne også får testet deres leverfunktion. Ansøger antager, at omkostningerne for test af nyrefunktion og leverfunktion er inkluderet i omkostningerne for et ambulante besøg. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 1.658 kr. pr. ambulante besøg svarende til 2020 DRG-taksten 08MA98 (MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Derudover antager ansøger, at patienterne, der behandles med inotersen, får taget en blodprøve hver 2. uge, da inotersen er forbundet med en reduktion i antallet af blodplader. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 85 kr. pr. blodprøvetagning



opgjort fra Region Sjællands laboratoriemedicinske vejledninger. Ansøger antager, at svar på blodprøvetagningen bliver dækket i det ambulante besøg, som patienten har hver 3. måned.

Ansøger antager, at hvert FAP-stadie er forbundet med en række omkostninger til sundhedsressourcer. Ansøger har ikke kunne finde danske opgørelser af hospitalsydelse samt omkostninger forbundet med progression til efterfølgende sygdomsstadier. Sekretariatet vælger derfor, med accept fra ansøger, at anvende data fra vurderingen af patisiran, hvilket er et lægemiddel, som Medicinrådet er ved at vurdere til samme indikation som inotersen. I vurderingen af patisiran anvendes en Delphi-rapport [4] baseret på UK-populationen, hvor både hospitals- og kommunale omkostninger er vurderet pr. *polyneuropathy disability* (PND)-stadie, hvilket er sygdomsstadierne anvendt i vurderingen af patisiran. Omkostningerne inkluderer blandt andet behandling af neuropatiske smerter, forebyggelse af hjertesvigt, konservativ og medicinsk behandling af neurogen ortostatisk hypotension, behandling af forstoppelse og/eller diarré og erektil dysfunktion og regelmæssig fysioterapi.

Delphi-rapporten angiver, at der for patienter i PND IV-stadiet bruges [redacted] timers hjælp i hjemmet om året. I supplement til Delphi-rapporten blev det derudover antaget, at patienter i PND IV-stadie modtager yderligere [redacted] timers hjælp i hjemmet om året svarende til [redacted] timer dagligt. Fagudvalget vurderede i forbindelse med vurderingen af patisiran, at det er meget usikkert, hvor meget hjælp patienter i PND IV-stadiet vil modtage. De vurderede, at en halvering af den ekstra hjemmehjælp var et mere realistisk bud, hvilket blev anvendt som estimat i hovedanalysen for patisiran, og derfor også vil blive anvendt som estimat for inotersen. Fagudvalget vurderer, at PND-stadie II svarer til FAP-stadie 1, PND-stadie IIIa og IIIb svarer til FAP-stadie 2 og PND IV svarer til FAP-stadie 3.

De anvendte hospitals- og kommunale omkostninger for hvert FAP-stadie pr. cyklus ses i Tabel 4 og omkostninger forbundet med progression til efterfølgende sygdomsstadier i Tabel 5.

Tabel 4: Omkostninger pr. sygdomsstadie pr. cyklus.

Stadie	Omkostning pr. cyklus [DKK]
FAP-stadie 1	2.155
FAP-stadie 2	7.272
FAP-stadie 3	144.441



Tabel 5: Engangsomkostninger forbundet med progression til efterfølgende sygdomsstadier.

Stadie	Omkostning [DKK]
FAP-stadie 1	0
FAP-stadie 2	8.484
FAP-stadie 3	34.224

Ansøger forventer, at behandling med inotersen vil medføre en betydelig reduktion i hospitals- og kommunale omkostninger, hvorfor ansøger antager, at patienter, der behandles med inotersen, har en reduktion på 43 % af omkostninger forbundet med FAP-stadie 1 og 2 sammenlignet med komparator. Ansøger argumenterer for, at patienter i behandling med inotersen i gennemsnit progredierer langsommere selv inden for det samme sygdomsstadie. Dette indikerer derfor, at niveauet for pleje, patienterne vil kræve, er mindre end en patient, der modtager placebo, da plejekrav og tilhørende sygdom er stærkt afhængig af sygdomsprogression. Estimatet på 43 % stammer fra en ansøgning for patisiran til det engelske prioriteringsinstitut The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Sekretariatets vurdering

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til administration af inotersen, idet ansøger antager, at patienterne, der behandles med inotersen, selv kan administrere lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at alle patienter har brug for én oplæring, svarende til et ambulante besøg. Fagudvalget mener derudover, at der er ekstra tidsforbrug forbundet med evaluering af blodprøveresultatet udover det faste ambulante besøg, som patienten kommer til. Derfor tillægges en enhedsomkostning for telefon- og e-mail-konsultation på 129 kr. pr. blodprøvetagning svarende til 2020 DRG-taksten 65TE01 (telefon- og e-mail-konsultation samt skriftlig kommunikation ved prøvesvar). Disse ændringer inkluderes i sekretariatets hovedanalyse.

Ligesom i vurderingen af patisiran udarbejder sekretariatet to følsomhedsanalyser for at belyse betydningen af hjælp i hjemmet: 1) Det antages, at der kun er behov for de [redacted] timer årligt, som der er redegjort for i Delphi-rapporten; 2) Det antages, at antagelsen om [redacted] timers ekstra hjemmehjælp er korrekt.

Fagudvalget mener ikke, at det er en rimelig antagelse, at hospitals- og kommunale omkostninger reduceres med 43 %, når patienter behandles med inotersen, da der mangler evidens for antagelsen. Sekretariatet vælger derfor at ekskludere denne antagelse i sekretariatets hovedanalyse.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger, men vælger dog at inkludere omkostninger til evaluering af blodprøvetagning samt oplæring i administration af inotersen. Sekretariatet inkluderer derudover hospitals- og kommunale omkostninger for hvert sygdomsstadie samt engangsomkostninger for progression fra vurderingen af patisiran i sekretariatets hovedanalyse. Dog vælger sekretariatet at



ekskudere antagelsen vedr. et reduceret ressourceforbrug for patienter, der behandles med inotersen.

4.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for inotersen og placebo. Ansøger anvender frekvenser for alvorlige bivirkninger, der i NEURO-TTR-studiet blev vurderet at være relateret til lægemidlerne, se Tabel 6.

Enhedsomkostningerne brugt i forbindelse med behandling af de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2020 DRG-takster.

Tabel 6: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med inotersen og placebo.

	Inotersen	Placebo	Enhedsomkostning [DKK]
Glomerulonephritis	2,68 %	0,00 %	43.160 (2020 DRG 11MA01)
Thrombocytopenia	1,79 %	0,00 %	37.603 (2020 DRG 16MA03)
Dyb venetrombose	0,89 %	1,67 %	25.365 (2020 DRG 16MA09)
Intrakraniell blødning	0,89 %	0,00 %	36.280 (2020 DRG 01MA05)
Tubulointerstitial nefritis	0,89 %	0,00 %	24.726 (2020 DRG 11MA07)
Lungeemboli	0,89 %	0,00 %	31.882 (2020 DRG 04MA04)
Embolisk slagtilfælde	0,89 %	0,00 %	61.223 (2020 DRG 01MP11)
Myelopati	0,89 %	0,00 %	4.930 (2020 DRG 08SP02)

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger.

4.2.4 Patientomkostninger

Ansøger antager, at patienterne, der behandles med inotersen, dagligt skal have 3.000 IE vitamin A-tilskud. Vitamin A købes af patienten selv i primærsektoren, hvilket derfor indgår som patientomkostninger. Ansøger har anvendt en pris på 49,50 kr. for 50 stk. opgjort fra www.matas.dk. Dette giver patientomkostninger på 27,72 kr. pr. cyklus.



Patientomkostninger er estimeret på baggrund af ambulante besøg i forbindelse med monitorering. Patienttid inkluderer den effektive tid på hospitalet og transporttid. Ansøger antager, at et ambulante besøg tager 45 min., og en blodprøvetagning tager det halve af et ambulante besøg, svarende til 22,5 min. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 3,52 kr./km, jf. Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger og antager, at patienterne har 28 km til hospitalet.

Ansøgers estimerede patienttid for monitorering kan ses i Tabel 7.

Tabel 7: Ansøgers estimat af effektiv patienttid for monitorering.

	Patienttid [minutter]	Transport [antal]
Ambulant besøg	45	1
Blodprøvetagning	22,5	0,5

Ligesom i afsnit 4.2.2 Hospitals- og kommunale omkostninger inkluderer sekretariatet også de omkostninger patienten har ved at være i de forskellige sygdomsstadier fra vurderingen af patisiran. Ansøgers estimerede patienttid pr. sygdomsstadie pr. cyklus ses i Tabel 8. Hertil anvendes ligeledes en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 3,52 kr./km, jf. Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger og antager, at patienterne har 28 km til hospitalet.

Tabel 8: Patientomkostninger pr. sygdomsstadie pr. cyklus.

Stadie	Patienttid [timer]	Transport [antal]
FAP-stadie 1	■	■
FAP-stadie 2	■	■
FAP-stadie 3	■	■

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til pårørende med den argumentation, at pårørende bruger mange timer om dagen på pleje af patienterne og hjælp til daglige aktiviteter, såsom rengøring, indkøb og madlavning. Ansøger anvender upubliceret data fra et studie udarbejdet af ansøger selv, hvor der er indsamlet information om antallet af timer, som pårørende bruger pr. sygdomsstadie. Hertil antager ansøger også, at patienter, der behandles med inotersen, har en reducere på 43 % af pårørendes tid forbundet med FAP-stadie 1 og 2 sammenlignet med komparator.

Ansøgers estimerede tid for pårørende pr. sygdomsstadie pr. dag ses i Tabel 9.



Tabel 9: Pårørendes tid pr. sygdomsstadie pr. dag.

Stadie	Pårørendes tid [timer]
FAP-stadie 1	■
FAP-stadie 2	■
FAP-stadie 3	■

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet kan ikke genfinde ansøgers anvendte pris på vitamin A på www.matas.dk. Dog finder sekretariat samme pris som ansøger på et tilsvarende produkt på www.webapoteket.dk. Sekretariatet accepterer derfor ansøgers anvendte pris.

Det er kun pårørendes tid i forbindelse med behandlingsrelaterede aktiviteter såsom hospitalsbesøg, som kan inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse, jf. Medicinrådets Metodevejledning. Sekretariatet har efterspurgt, hvor stor en del af de pårørendes estimerede tid, som alene kan relateres til behandlingsrelaterede aktiviteter, men da ansøger ikke har mulighed for at svare på dette, vælger sekretariatet at ekskludere ansøgers estimat i sekretariatets hovedanalyse.

I vurderingen af patisiran blev det inkluderet i sekretariatets hovedanalyse, at alle patienter følges med en pårørende ved hvert besøg i forbindelse med hospitalsbesøg pr. sygdomsstadie, men at denne pårørende kun bruger 50 % af patienttiden. For at ensrette vurderingen af både inotersen og patisiran vælger sekretariatet at inkludere denne antagelse i sin hovedanalyse for inotersen. Fagudvalget vurderer dog, at patienterne oftest ikke følges med pårørende ved besøg, da de er relativt unge. I de tilfælde, hvor patienterne er meget syge, vil pårørende følge patienten. Derfor udarbejder sekretariatet en følsomhedsanalyse, hvor pårørendes tid til hospitalsbesøg pr. sygdomsstadie ikke er inkluderet.

Sekretariatet ekskluderer ansøgers estimater for pårørendes tid, men inkluderer patient- og transportomkostninger for hvert sygdomsstadie i sekretariatets hovedanalyse samt pårørendes tid i forbindelse med behandlingsrelaterede aktiviteter.

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af alle parametre er undersøgt ved at variere estimatet med +/- 5 %, eller hvor der anvendes forskellige parametriske funktioner til at modellere dødeligheden

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vurderer ansøgers følsomhedsanalyser som relevante, dog vælger sekretariatet kun at præsentere den følsomhedsanalyse, der drejer sig om den anvendte parametriske funktion til at modellere dødeligheden. I tillæg hertil udarbejder



sekretariatet en følsomhedsanalyse, hvor patienter har samme sandsynlighed for at dø uanset FAP-stadie.

Som tidligere beskrevet udarbejder sekretariatet følsomhedsanalyser, hvor hjemmehjælp i hospitals- og kommunale omkostninger varieres, samt en følsomhedsanalyse, hvor pårørendes tid ekskluderes.

Sekretariatet vælger at præsentere ansøgers følsomhedsanalyse og yderligere nye følsomhedsanalyser.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 10 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 10: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	41 år	30 år
Diskonteringsrate	4 % ≤ år 35 3 % > år 35	4 % ≤ år 35 3 % > år 35
Inkluderede omkostninger	Lægemedelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostning Patientomkostninger	Lægemedelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostning Patientomkostninger
Behandlingslængde for inotersen	■ år	■ år
Parametriske overlevelsesfunktioner for OS for inotersen og placebo:		
V30M-mutation:	Weibull	Weibull
Non-V30M-mutation	Weibull	Kombineret ekstrapolering: KM-data + eksponentiel
Patienter, som modtager placebo, kan bevæge sig fra stadie 2 til stadie 1 efter 66 uger	Nej	Ja
Dødelighed på tværs af FAP-stadier	Ens dødelighed på tværs af FAP-stadier	Fire gange så høj dødelighed i FAP-stadie 3 sammenlignet med FAP-stadie 1 og 2



Reduceret ressourceforbrug for patienter, der behandles med inotersen	Ja – 43 %	Nej – 0 %
Inkludering af spild	Nej	Nej



5. Resultater

5.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på mange af de samme antagelser som i ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Anvender kombineret ekstrapolering bestående af KM-data + eksponentiel funktion til at modellere dødeligheden for non-V30M-mutation
- Inkluderer muligheden for at patienter, som modtager placebo, kan bevæge sig fra stadie 2 til stadie 1 efter 66 uger
- Antager at patienter i FAP-stadie 3 har fire gange så høj dødelighed som patienter i stadie 1 og 2
- Antager at patienter, som progredierer til stadie 3, får behandling med inotersen i 50 % af tiden i stadiet.
- Øger den relative dosisintensitet for inotersen til 95 %
- Inkluderer ét ambulant besøg til oplæring af patienter, når de starter behandling med inotersen
- Inkluderer omkostninger til evaluering af blodprøvetagning
- Inkluderer hospitals- og kommunale omkostninger samt patient- og pårørendetid for hvert sygdomsstadie samt engangsomkostninger for progression fra et stadie til et andet fra vurderingen af patisiran
- Ekskluderer antagelsen vedr. et reduceret ressourceforbrug for patienter, der behandles med inotersen
- Ekskluderer ansøgers estimerede tid for pårørende til pleje af patienten.

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver [redacted] DKK over en tidshorisont på 30 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 4,2 mio. DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 11.

Tabel 11: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK, diskonterede tal.

	Inotersen	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	3.661.221	5.065.481	-1.404.260
Bivirkningsomkostninger	3.474	423	3.051



	Inotersen	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Patientomkostninger	1.070.623	1.463.364	-392.740
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet følsomhedsanalyser som beskrevet i afsnit 2.3 Følsomhedsanalyser, se Tabel 12.

Tabel 12: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK.

Scenarie		Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen		[REDACTED]
Ændre ressourceforbruget, der er forbundet med at være i FAP-stadie 3	+ 20 %	[REDACTED]
	- 20 %	[REDACTED]
Ekskludering af hjemmehjælp ud over det angivet i Dephi-rapporten		[REDACTED]
Inkludering af hjemmehjælp ud over det angivet i Dephi-rapporten		[REDACTED]
Ekskludering af pårørendes tid til hospitalsbesøg pr. sygdomsstadie		[REDACTED]
Anvende weibull funktion til at modellere dødeligheden for non-V30M-mutation		[REDACTED]
Ens dødelighed på tværs af FAP-stadie		[REDACTED]
Dobbelt så høj dødelighed for patienter i FAP-stadie 3 i forhold til FAP-stadie 1 og 2		[REDACTED]



6. Budgetkonsekvenser

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at █ patienter er kandidater til behandling med inotersen, og derudover antager ansøger en incidens på █ patient om året. Ansøger antager, at ved en anbefaling af inotersen, vil inotersen overtage 100 % af markedet fra år 1.

Tabel 13 viser estimatet af antal nye patienter årligt i budgetkonsekvenserne.

Tabel 13: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Inotersen	█	█	█	█	█
Placebo	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Inotersen	0	0	0	0	0
Placebo	█	█	█	█	█

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer en prævalens på █ patienter og en incidens på █ patienter pr. år. Sekretariatet anvender disse patientantal i sekretariatets budgetkonsekvensanalyse, se Tabel 14.

Tabel 14: Sekretariatets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Inotersen	█	█	█	█	█



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Placebo	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Inotersen	0	0	0	0	0
Placebo	■	■	■	■	■

Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor incidensen øges til 2 patienter pr. år.

6.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Incidens af patienter øges til ■ patienter pr. år

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af inotersen vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 15.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 11,1 mio. DKK i år 5.

Tabel 15: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 100 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



7. Diskussion

Behandling med inotersen er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for inotersen.

7.1 Usikkerheder

De inkrementelle omkostninger drives også af hospitals- og kommunale omkostninger for FAP-stadie 3. Det er især omkostninger til hjælp i hjemmet for patienter i FAP-stadie 3, der driver de høje omkostninger for placebo. Baseret på modellen er der en større andel af patienter, der vil være længere tid i FAP-stadie 3, hvis de modtager placebo sammenlignet med inotersen. Inotersen har vist i kliniske studier at kunne forsinke sygdomsprogression, men der er ikke evidens for at patienter, som er behandlet med inotersen, vil være ca. 1 år kortere tid i stadie 3 end patienter, som ikke har fået behandling. Modellen indeholder derudover store usikkerheder vedr. dødeligheden, da dødeligheden modelleres ved brug af eksternt data. Fagudvalget har vurderet, at ansøgers antagelse om ens dødelighed i FAP-stadierne ikke er realistisk. Der er dog ligeledes stor usikkerhed omkring antagelsen om dobbelt eller firdobbelt så høj dødelighed for patienter i stadie 3 i forhold til de andre stadier. Det er muligt, at dødeligheden reelt er endnu højere i dette sidste sygdomsstadie. Hvis man antager, at alle patienter har ens dødelighed, falder de inkrementelle omkostninger med ca. 1,1 mio. kr., mens de inkrementelle omkostninger falder med ca. 0,5 mio., hvis man antager, at patienter i stadie 3 har dobbelt så høj dødelighed i forhold til de andre stadier. Selv med fire gange så høj dødelighed, hvilket er antaget i sekretariatets hovedanalyse, er patienter stadig længere tid i stadie 3, hvis patienter modtager placebo end hvis de behandles med inotersen. Sekretariatet vurderer dog at dette scenarie, giver det mest realistiske billede af patienternes tid i stadie 1 og 2 og vurderer, at analysen kan bruges til at træffe beslutning.

Der er også store usikkerheder forbundet ressourceforbruget, der er forbundet med at være i FAP-stadie 3. Dette har stor betydning for analysens resultat. De anvendte hospitals- og kommunale omkostninger er meget usikre, da der er stor usikkerheder om hvor meget hjælp, patienter i stadie 3 vil have brug for i hjemmet, og fagudvalget har ikke et sikkert estimat for, hvor meget hjælp patienterne vil modtage. De vurderer, at en halvering af estimatet er et mere realistisk bud. Som følsomhedsanalyserne viser, har ændringer i antagelser vedr. hjemmehjælp stor betydning for de inkrementelle omkostninger pr. patient.



8. Referencer

1. 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.
2. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. 2018;379(1):22-31.
3. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1120-7.
4. Arocho R, Angarita AL, Horscroft J. 2030 : hATTR Amyloidosis Delphi Panel Report. 2018.



9. Bilag

9.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 41 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	Inotersen	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	4.733.103	7.126.952	-2.393.849
Bivirkningsomkostninger	3.474	423	3.051
Patientomkostninger	10.003	0	10.003
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af inotersen vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 17.

Tabel 17: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	9. december 2020
Leverandør	Akcea Therapeutic
Lægemiddel	Tegsedil (inotersen)
EMA-indikation	Inotersen er indiceret til behandling af hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2.

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på inotersen:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Inotersen	284 mg	4 stk.	179313,92		

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

Vurdering af forhandlingsresultatet

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

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

- I Sverige er patisiran og inotersen vurderet ligeværdige¹.

Konklusion

Amgros vurderer, at vi har på nuværende tidspunkt, har fået den bedst mulige pris på inotersen.

Relation til markedet

Markedsvilkår og konkurrence

Tafamidis behandles pt. i egen drift i Medicinrådet til samme indikation. Patisiran blev godkendt til standard ibrugtagning på mødet i november til samme patient population.

Som beskrevet i protokollerne for patisiran, inotersen og tafamidis til hATTR-PN vil fagudvalget og sekretariatet foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler.

Lægemiddelpriser for patisiran, inotersen og tafamidis

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

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

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

Perspektiv til andre lande

- I Sverige er patisiran og inotersen vurderet ligeværdige, og begge lægemidler anbefales til standardbehandling jf. opsatte kriterier².
- Norge er stadig i gang med deres metodevurdering af patisiran.
- I England er inotersen anbefalet som standardbehandling³.

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

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

³ [1 Recommendations | Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis | Guidance | NICE](#)

Danish Medicine Council

02 November 2020

Akcea Therapeutics' response to the clinical assessment report

Discrepancy between conclusion of the Council and the Expert Committee assessment

In the assessment of added clinical value of inotersen in hATTR-PN, the Medicines Council conclusion (p 3) expresses the Council's concern that there are 'an increased number of deaths in the inotersen arm'.

It is Akcea Therapeutics strong opinion that this wording must be changed to reflect the Expert Committee assessment of safety which is in line with the conclusion of the CHMP (Tegsedi EPAR, 2018) as the concern is not based on factual evidence.

In the assessment of safety, the Expert Committee gives a detailed overview of fatal events (p 21). The imbalance of fatal events can be explained as disease related and by an unfortunate imbalance of base line characteristics with prognostic impact (e.g. degree of cardiac involvement).

Akcea Therapeutics strongly appeal that the Council conclusion is reworded to reflect the fact that a very **low number** of fatal events were observed in both arms of the NEURO-TTR study. Rather than concluding that there was an increased number of deaths in the inotersen arm – a fair conclusion would be that there was a **decreased number of deaths in the placebo arm** of the study compared to what could be expected. There were 5 deaths in the inotersen group. Four of the five deaths were consistent with progression of disease or a complication of the underlying disease and were reported as unrelated to study treatment by the investigator. One patient in the inotersen group had a fatal TEAE of intracranial haemorrhage in association with Grade 4 thrombocytopenia with a platelet count $<10^3/\mu\text{L}$ that was considered possibly related to study treatment by the investigator. Of note, this case occurred prior to the implementation of more frequent platelet monitoring during the study. Since the implementation of platelet monitoring in the study, in the open-label extension, and routinely in hundreds of patient-years of Tegsedi use there has not been a single death related to the product, and no cases of Grade 4 thrombocytopenia. The death rate observed in the inotersen arm of the NEURO-TTR study (4.5%) was similar to or less than that observed in the active arm of the APOLLO (patisiran) pivotal study (4.7% - 7 out of 148), the placebo arm of the APOLLO study (7.8% - 6 out of 77) (Onpattro EPAR 2018), and the placebo arm of the diflunisal Phase 3 study (13.6% - 9 out of 66) (Berk 2013¹).

¹ JAMA. 2013 December 25; 310(24): 2658–2667. doi:10.1001/jama.2013.283815

Quality of evidence

The assessment and the Medicine Council conclusion states that the assessment is based on “low quality evidence”. The key evidence presented for Tegsedi came from the pivotal Phase 3 study (NEURO-TTR) which was a double-blind, randomized, controlled trial that demonstrated statistically significant benefit over placebo on both of the two co-primary endpoints in the study. The only higher level of evidence would be a systematic review or meta-analysis of RCTs with definitive results. In fact, the assessment of Onpattro was also based on a single RCT (APOLLO), but in this case the statistically significant benefit over placebo was demonstrated on the single primary endpoint in the study (which was similar to one of the co-primary endpoints in the NEURO-TTR study). The aspects of quality of evidence is related to risk of bias and imprecision related to incidence of SAE. The two aspects are related, and the risk of bias is probably in favour of the placebo-arm as concluded by the Expert Committee (p 11).

Risk management

Akcea would like to stress that in both CHMP’s conclusion (Tegsedi EPAR, 2018) and health technology assessments bodies internationally, Tegsedi (inotersen) has been found to have a manageable risk profile. In interpretation of the pivotal NEURO-TTR safety, the Medicine Council should take into account that the safety concerns (thrombocytopenia and glomerulonephritis-related events) initially observed, were addressed by introducing a safety monitoring schedule which is effective and easy to implement.

Since its implementation as a protocol amendment during the NEURO-TTR study, there were no further new events related to acute glomerulonephritis or Grade 4 thrombocytopenia.

- At the May 2018 OLE data cut-off, median treatment exposure within the OLE for all patients was 591 days (range: 1–1429 days). Median treatment exposure for the inotersen-inotersen group and placebo-inotersen group was 655 days (1–1429 days) and 513 days (106–1286 days) respectively. The longest combined inotersen exposure of any patient in NEURO-TTR and the OLE was 1885 days (5.2 years). During the OLE study, 29.4% (25/85) of the inotersen-inotersen group and 46.0% (23/50) of the placebo-inotersen group experienced platelet count decreases to $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$; no cases of grade 4 platelet count decrease ($<25 \times 10^3/\mu\text{L}$) and no cases of acute glomerulonephritis were observed in the OLE after the introduction of the routine monitoring.
- Based on this, the CHMP considers that *the safety profile of inotersen is sufficiently documented and appropriate risk minimization measures (requirements for initiating inotersen treatment, monitoring rules, and stopping criteria) are in place in order to manage the identified and potential risks* (CHMP Public Assessment Report).
- The latest Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (July 2020) concluded that inotersen continues to demonstrate a favourable benefit-risk profile for the treatment of adult patients with hATTR.
- Akcea will continue the safety monitoring and assessment of important identified and important potential risks to ensure updated product safety information is available and properly communicated.

Patient support program **Akcea Connect**

To support the patients and hospitals in Denmark in safe and effective treatment with inotersen, Akcea proposes and is ready to provide a patient support program (PSP). A similar program has been applied in

several other countries, including Sweden and minimizes the burden of routine monitoring for the patient and hospitals whilst securing the best possible compliance with treatment and monitoring.

The PSP is fully funded by Akcea Pharmaceuticals and is carried out by a third-party provider, ICT Health Support Sweden who will use MedHelp for the services in Denmark

Home visit and support, by a trained and skilled nurse.


- Home visit - Possible support actions during the visit:
 - Home delivery of the drug.
 - Blood samples drawn according to clinic's instructions, and delivery for analysis at designated hospital lab.
 - Support in drug administration, ranging from help, to tips & tricks to carers and/or patient to actual injection.
 - Lifestyle support – increase the patients' possibility to improve their wellbeing.
 - Collect any questions or concerns regarding the treatment.
 - Inform and train patient and relatives around the treatment with Tegsedi, and the diagnose, to secure highest possible adherence and knowledge.
 - Collect data and deliver to the clinic – if the clinic is interested of regular feedback.
- Collect information - how to live with the disease and treatment (Real World Data), quality of life, level of activity etc. Patients also have the possibility to call Nurse Support Team with questions concern / for support on how to live with the disease and Tegsedi treatment, in best possible way.

Implication for value of inotersen

PSP is designed to optimize the added clinical value in clinical practice by supporting patients and the treating physician in obtaining a high compliance with treatment and with the risk management plan.

We urge that the Medicines Council consider the recommendation on use of inotersen in Denmark based on the trial evidence and the proposed patient support program. Akcea offers to present the PSP in more detail for the Medicine Council and the Expert Committee members.

Sincerely yours



Suzanna Theut Stehr-Nielsen

Head of Nordics

Akcea Therapeutics

Fra: [Ehm Andersson Galijatovic](#)
Til: [Suzanna Theut Stehr-Nielsen](#)
Cc: [Camilla Nybo Holmberg](#); [Karen Kleberg Hansen](#); [Christoffer Jensen](#); [Lars K Langkilde](#)
Emne: SV: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for inotersen - Høringssvar fra Akcea
Dato: 27. november 2020 15:31:00
Vedhæftede filer: [image001.png](#)

Dear Suzanna,

Thank you for your consultation response regarding the assessment of inotersen. Your consultation response will be taken into account in the further processing and will be published together with the final recommendation. Your comments did not give rise to any changes to the reports.

Discrepancy between conclusion of the Council and the Expert Committee assessment

Thank you for the detailed description of number of deaths. In our opinion there is no discrepancy between the Council and the expert committee, as they have both expressed a concern about imbalance in deaths. As you have described, the deaths may be related to disease progression, and this is also reflected in the assessment report at page 22.

-

Quality of evidence

The quality of evidence have been assessed using GRADE. The quality of evidence has been downgraded two levels due to risk of bias (downgraded 1 level: due to missing data and baseline imbalances) and inconsistency (downgraded 1 level: since there is data from only one study). Therefor the evidence is considered of low quality.

-

Patient support program **Akcea Connect**

Thank you for the description of the patient support program. The concept will be presented to the Council together with the recommendation. We will contact you if we need more information.

Best regards,

Ehm

Fra: Suzanna Theut Stehr-Nielsen <stheut@akceatx.com>

Sendt: 2. november 2020 15:34

Til: Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>

Cc: Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>; Karen Kleberg Hansen <kkh@medicinraadet.dk>; Christoffer Jensen <chjensen@akceatx.com>; Lars K Langkilde <ll@wlpharma.com>; Suzanna Theut Stehr-Nielsen <stheut@akceatx.com>

Emne: SV: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for inotersen - Høringssvar fra Akcea

Kære Ehm,

Hermed fremsendes vores høringssvar, og I får besked så snart vi har kontrakten på plads med Amgros.

Vedrørende vores Patient Support Program, som er nævnt i vores høringssvar, og som vi jo også har berørt ved vores arbejds møder, mener vi, at vi imødekommer netop de mulige forbehold som Medicinrådet indikerer i deres konklusion.

Vi står derfor til rådighed for en uddybende præsentation, hvis der er et behov for det.

Sig til hvis I behøver yderligere

Med venlig hilsen

Suzanna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Fra: Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>

Sendt: 22. oktober 2020 20:24

Til: Suzanna Theut Stehr-Nielsen <stheut@akceatx.com>

Cc: Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>; Karen Kleberg Hansen <kkh@medicinraadet.dk>

Emne: SV: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for inotersen

Kære Suzanna,

Sekretariatet fremsender hermed den endelige vurdering af lægemidlets værdi for inotersen, som Medicinrådet godkendte på rådsmødet den 21/10.

Bemærk, at vurderingen af lægemidlets samlede værdi er ændret i forhold til udkastet som følge af drøftelsen på rådsmødet.

Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle høringssvar inden den 29/10-20.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mh Ehm på vegne af projektgruppen

Med venlig hilsen

Ehm Andersson Galijatovic

Sundhedsvidenskabelig Specialkonsulent

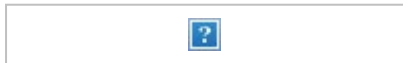
Cand.scient, Ph.d.

+45 27 12 45 94

eag@medicinraadet.dk

Medicinrådet

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

**Medicinrådets behandling af personoplysninger**

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

Fra: Ehm Andersson Galijatovic

Sendt: 9. oktober 2020 16:29

Til: Suzanna Theut Stehr-Nielsen <stheut@akceatx.com>

Cc: Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>; Karen Kleberg Hansen <kkh@medicinraadet.dk>

Emne: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for inotersen

Kære Suzanna,

Sekretariatet fremsender hermed udkast til Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for inotersen.

Medicinrådet drøfter vurderingen af lægemidlets værdi og modelantagelserne for den sundhedsøkonomiske afrapportering den 21. oktober 2020. I får besked fra sekretariatet, hvis Rådet har ændringer til vurderingen udarbejdet af fagudvalget.

I har i alt 20 dage til at sende eventuelle bemærkninger til kategoriseringen af lægemidlets værdi og den sundhedsøkonomiske afrapportering. **Jeres frist for at indgive høringsvar er derfor den 28. oktober 2020.** I er selvfølgelig velkomne til at sende eventuelle bemærkninger inden denne dato. I må også gerne meddele, hvis I ikke har kommentarer til kategoriseringen.

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

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

Mh Ehm

Med venlig hilsen

Ehm Andersson Galijatovic

Sundhedsvidenskabelig Specialkonsulent

Cand.scient, Ph.d.

+45 27 12 45 94

eag@medicinraadet.dk

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

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

Medicinrådets vurdering vedrørende inotersen til behandling af arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 22. oktober 2020

Dokumentnummer 93573

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

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

1 Medicinrådets konklusion

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

Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

2 Begreber og forkortelser

Ala:	Alanine
ATTRwt:	Vildtype transthyretinmedieret amyloidose
CI:	Konfidensinterval
DNA:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
eGFR:	Glomerulær filtrationshastighed
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FAC:	<i>Familial Amyloid Cardiomyopathy</i>
FAP:	<i>Familial Amyloid Polyneuropathy</i>
Gly:	Glycine
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
hATTR:	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRdb:	Hjerterytme med dybe vejrtrækninger
IRR:	Infusionsrelateret reaktion
ITT:	<i>Intention to treat</i>
Leu:	Leucine
mBMI:	modificeret BMI
Met:	Methionine
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mNIS:	<i>modified Neurological Impairment Scale</i>
mRNA:	<i>messenger RNA (ribonucleic acid)</i>
NCS:	Nerveledningsundersøgelse
Norfolk-QoL-DN:	<i>Norfolk - Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
R-ODS:	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>

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

3 Introduktion

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

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Arvelig transthyretinmedieret amyloidose

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

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

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

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

Symptomer

Neurologiske symptomer på sygdommen opstår som følge af skade på sensoriske, motoriske og autonome nervefibre, som forværres over tid. Ved skade på de små sensoriske nervefibre klager patienterne klassisk over positive symptomer med brændende, svidende smerter i hænder og fødder eller negative symptomer med tab af sensoriske modaliteter. Ved den kliniske undersøgelse vil man enten finde nedsat sensibilitet for

varme/kulde, stik og let berøring eller øget smerte (allodyni eller hyperalgesi) til tryk, stik, varme eller kulde. De sensoriske forstyrrelser kan øge risiko for brand- og ledskader samt give udtalt dårlig balance. Skader på de små autonome nervefibre kan medføre neurogen ortostatisk hypotension, dvs. at patienten oplever mærkbare blodtryksfald ved overgang fra liggende/siddende til stående stilling. Dette kan medføre følelse af svaghed, kvalme, hovedpine, svimmelhed, sløret syn, slaphed, rystelse, hjertebanken og svækket kognition ved stillingsændring fra liggende til stående stilling. Ved moderat til svær autonom dysfunktion vil patienten besvime i stående stilling, og svimmelhed kan være udtalt i en sådan grad, at patienten ikke kan mobiliseres. Påvirkning af det autonome nervesystem kan i disse patienter også føre til forstoppelse, diarré, impotens, inkontinens, nyreproblemer og ufrivilligt væggtab. Ved involvering af fordøjelsiskanalanens nerver ses malnutrition. Den autonome dysfunktion er korreleret med øget morbiditet og mortalitet. Motorisk påvirkning (påvirkning af store nervefibre) kan medføre tab af muskelkraft i arme og ben, som medfører nedsat gangfunktion og reduceret evne til at klare daglige aktiviteter.

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

Sygdommens fremadskridende natur og alvorlige symptomer medfører tiltagende nedsat funktion og livskvalitet samt forkortet levetid. Patienter uden sygdomshistorie i familien går ofte 2-3 år fra første symptomer, til diagnosen stilles. Den mediane overlevelse er herefter 6-12 år for de, der præsenterer sig med polyneuropati, og kortere for de der i tillæg har kardiomyopati [3]. Hvad angår overlevelse og symptomer er der betydelig forskel mellem patienter med forskellige mutationer, og også indenfor samme mutation kan der være forskelligheder.

Stadieinddeling

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

I Danmark anvendes aktuelt ikke denne stadieinddeling.

hATTR i Danmark

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

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

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

Estimatet omkring fremtidig incidens er derfor forbundet med stor usikkerhed.

Diagnosticering

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

3.2 Inotersen

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

Dosering

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

3.3 Nuværende behandling

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

Herudover kan hATTR behandles med levertransplantation, hvis der findes en egnet donor, og patienten vurderes at være egnet til at gennemgå denne procedure. Transplantation af en rask lever medfører, at der ikke længere produceres mutant TTR fra leveren, og aflejringer af fibriller reduceres. I nogle tilfælde kan

den påbegyndte aflejring af fibriller dog medføre, at selv vildtype TTR produceret af den raske lever fortsat aflejres med progressiv sygdom til følge [7]. Dannelsen af fibriller i plexus choroideus og retina vil fortsætte. En levertransplantation er et invasivt indgreb, der i sig selv er forbundet med en vis risiko for død og følgesygdomme af den medicin, der gives i forbindelse med transplantationen. Fagudvalget vurderer, at 5-årsoverlevelsen efter transplantation er ca. 85 %, og for hovedparten af patienterne opnås derefter en overlevelse næsten svarende til normalbefolkningens. Levertransplantation standser oftest progression i sygdommen, men remission af symptomer er sjælden.

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

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

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

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af inotersen til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2, beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

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

Population

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

Intervention

Inotersen i godkendte dosering.

Komparator

Placebo.

Effektmål

Se tabel 1.

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

Effektmål*	Måleenhed	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Median	Kritisk	Dødelighed	6 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
	COMPASS-31	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
	mBMI	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	10%
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
Handikapgrad#	Rasch-built Overall Disability scale	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	NA
Gangfunktion	10 meters gangtest (10-MWT)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	0,10 m/s
Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	5 %-point

*Der ønskes længst muligt opfølgningstid. # Efter protokollens godkendelse blev fagudvalget opmærksomme på, at det er kritisk at vurdere, hvordan patientens handikapgrad bliver påvirket af behandling med inotersen. Effektmålet beskrives i gennemgangen af resultaterne.

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

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

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

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

Tablet 2: Oversigt over inkluderede artikler

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

NEURO-TTR

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

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

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

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

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

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

Fagudvalget vurderer, at der formentlig er tale om et repræsentativt udsnit af patienter med hATTR, i dette tilfælde hvor sygdommen i omkring 1/3 af patienter er progredieret til FAP-stadie 2.

NEURO-TTR-OLE

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

5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

Fagudvalget vurderer ikke, at tidsrammen er tilstrækkelig til at belyse effektmålet *overlevelse*, idet medianoverlevelse er mere end 15 måneder. Overlevelse er inkluderet som et kritisk effektmål, fordi det er en dødelig sygdom, og fordi det også er essentielt at sikre, at ny behandling ikke medfører øget dødelighed f.eks. pga. bivirkninger. Selvom et af målene med behandling af hATTR-PN er at øge overlevelsen er overlevelse ikke et effektivt effektmål til at vurdere effekten af et nyt lægemiddel til hATTR-PN i et klassisk randomiseret kontrolleret studie. Den nødvendige opfølgningstid for at vise effekt på overlevelse er længere end opfølgningstiden, som vurderes at være tilstrækkelig til at vise effekt på neurologiske symptomer, handicapgrad og livskvalitet. Fagudvalget gennemgår registrerede dødsfald i studiet i forbindelse med gennemgang af effektmålet bivirkninger.

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

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

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

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

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

Table 3: Resultater for klinisk spørgsmål 1

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

CI = konfidensinterval, MKRF = Mindste klinisk relevante forskel, RR = relativ risiko

Overlevelse (kritisk)

Overlevelse er defineret som et kritisk effektmål i protokollen, fordi sygdommen medfører forkortet levetid. Overlevelse vil derfor altid være kritisk at belyse specielt i forhold til at sikre, at behandling med inotersen ikke er forbundet med en højere dødelighed. Behandling med inotersen forventes at starte tidligt i patienternes sygdomsforløb, hvor patienterne i gennemsnit lever 6-12 år. Sygdommen progredierer henover mange år, og patienterne forventes derfor ikke at dø indenfor en tidshorisont, som relevant for et randomiseret registreringsstudie. Overlevelse var ikke et effektmål i det studie, der udgør datagrundlaget for vurderingen, og effektmålet kan derfor ikke kategoriseres. Da det vil kræve en markant længere opfølgningstid at undersøge effekten på overlevelse, vurderer fagudvalget ikke, at den manglende kategorisering for overlevelse bør trække den samlede værdi af lægemidlet ned. Der var 5/113 dødsfald i inotersenarmen mod 0/60 i placeboarmen. Fagudvalget gennemgår dødsfald i forbindelse med bivirkninger.

Neurologisk funktion (kritisk)

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

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

mNIS+7

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

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

Effektmålet er opgjort efter 15 måneder. Fagudvalget vurderer, at for den gennemsnitlige hATTR-patient med aktiv sygdom vil der henover 15 måneder uden behandling være sket en sygdomsprogression i patienternes neurologiske funktion, som er klinisk relevant. Indenfor 15 måneder vil der ofte være sket betydende forværringer omfattende sensoriske, motoriske og autonome neurologiske funktioner. Dog kan der i de meget tidlige sygdomsstadier være patienter, som ikke oplever progression indenfor 15 måneder.

Gennemsnitlig ændring på mNIS+7-skalaen: Patienterne i inotersenarmen oplevede i gennemsnit en forværring fra baseline til 15 måneder på 5,8 på mNIS+7-skalaen, mens patienterne i placeboarmen oplevede en forværring på 25,5. Forskellen i den samlede ændring var -19,7 (95 % CI -26,4;-13,0). Fagudvalget bemærker, at den øvre grænse i konfidensintervallet er under 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi. Fagudvalget vurderer, at med sygdommens naturhistorie med progressiv forværring over tid er det positivt, at patienter i inotersenarmen oplever en mindre forværring af de neurologiske parametre på 15 måneder, uagtet hvilken skala det er målt på.

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

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

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

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

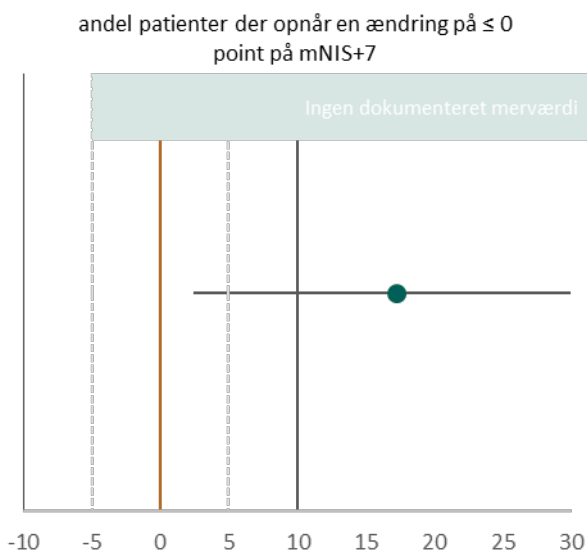
Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at behandling med inotersen forbedrer de enkelte delelementer relativ til behandling med placebo.

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

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1.



Figur 1: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i mNIS+7. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

COMPASS-31

Fagudvalget ønskede som supplement til mNIS+7 at belyse autonom dysfunktion ved den gennemsnitlige ændring fra baseline målt med værktøjet COMPASS-31. Fagudvalget definerede ikke en mindste klinisk relevant forskel.

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

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

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

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

Den foreløbige værdi af COMPASS-31 kan ikke kategoriseres.

mBMI

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

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

Samlet vurdering af neurologisk funktion

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

Livskvalitet

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

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

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

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

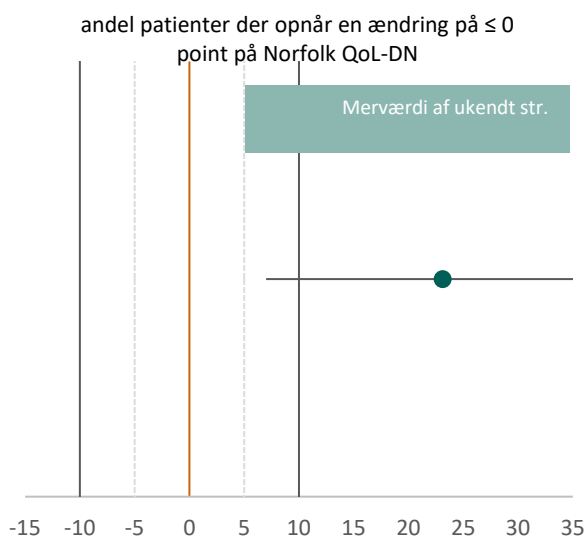
Ud fra data fra Brannagan et al. [11] kan man se, at den gennemsnitlig forværring i livskvalitet henover ~3 år ikke helt kan undgås, men at forværringen derimod bliver forsinket, hvilket er af betydelig værdi for patienterne.

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

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

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

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



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

Samlet vurdering af livskvalitet

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

Handikapgrad

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

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

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

Gangfunktion

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

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

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

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

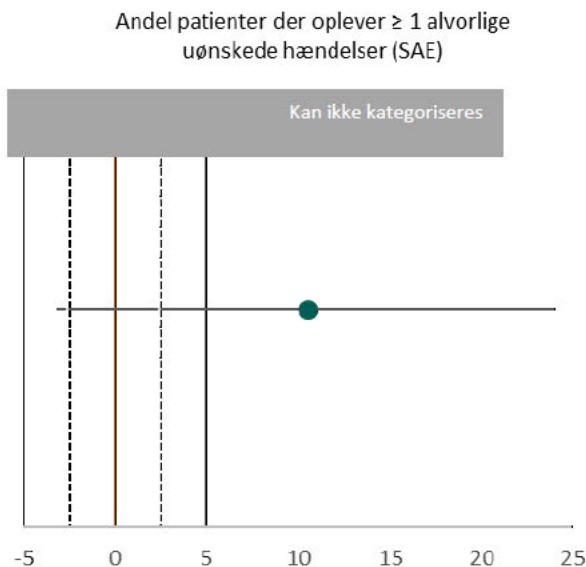
Bivirkninger

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

Andel der oplever ≥ 1 SAE: I inotersenarmen over 15 måneder oplevede 32,1 % af patienterne ≥ 1 SAE, mens det gjaldt for 21,7 % i placeboarmen.

Baseret på den relative forskel kan den foreløbige værdi *ikke kategoriseres*. Konfidensintervallet indeholder værdier, der kan lede til både negative og positive konklusioner (RR 1,48 (0,86; 2,57)).

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



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fra produktresumé: Resumé af sikkerhedsprofilen [12].

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

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

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

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

Dødsfald

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

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

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

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

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

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

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

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

Trombocytopeni

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

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

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

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

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

Nyrepåvirkning

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

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

Samlet vurdering af bivirkninger

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

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

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

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

6 Andre overvejelser

6.1 Opdeling i stadie 1 og stadie 2

Fagudvalget efterspurgte subgruppeanalyser for FAP-stadie 1 og 2 med henblik på en evt. differentiering af effekt. Ansøger har indsendt analyser for patienter opdelt i hhv. FAP-stadie 1 og FAP-stadie 2.

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

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

6.2 Kardiomyopati

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

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

6.3 Opstart og seponering

6.3.1 Opstart

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

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

De mest typiske tidlige symptomer er tegn på polyneuropati, ortostatisk intolerance, mavegener og erektil dysfunktion.

I Danmark findes [redacted] med mutation p.Leu131Met (også kaldet L111M), som primært giver kardiomyopati. Det vides på nuværende tidspunkt ikke, hvor mange af disse patienter der også har milde tegn på polyneuropati og derved kan falde ind under indikationen for inotersen. Patienter med den danske mutation opskrives til levertransplantation ved tidlige tegn på kardiomyopati. Der er imidlertid ofte en venteperiode på omkring 6 måneder til transplantation, og i denne periode kan effektiv medicinsk behandling være gavnlige i forhold til at undgå eller formindske sygdomsprogression. Fagudvalget kan ud fra nuværende datagrundlag ikke vurdere, om inotersen vil kunne erstatte en levertransplantation i nogle patienter.

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

6.3.2 Seponering

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

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

6.4 Sammenligning af eksisterende lægemidler

Medicinrådet vurderer aktuelt værdien af de tre lægemidler patisiran, inotersen og tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med hATTR-amyloidose med polyneuropati. Ingen af disse behandlinger er på nuværende tidspunkt dansk standard, og vurderingerne er endnu ikke afsluttet. Tafamidisindikation spænder kun over polyneuropati stadie 1, så ikke alle patienter, som er kandidater til inotersen og patisiran, vil være kandidater til tafamidis. Som beskrevet i protokollerne for patisiran, inotersen og tafamidis til hATTR-PN vil fagudvalget og sekretariatet foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler. Sammenligningen afventer, til alle 3 lægemidler har været igennem en vurdering og anbefalingsproces i Medicinrådet.

7 Relation til behandlingsvejledning

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

8 Referencer

1. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. GeneReviews®. 1993.
2. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis: A “Zebra” of Many Stripes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):173–5.
3. EMA. Onpattro: EPAR - Public assesment report. 2018.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
5. Samuelsson K, Radovic A, Press R, Auranen M, Ylikallio E, Tynismaa H, et al. Screening for Fabry disease and Hereditary ATTR amyloidosis in idiopathic small-fiber and mixed neuropathy. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):354–7.
6. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report. 2018.
7. Ihse E, Suhr OB, Hellman U, Westermark P. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(2):171–80.
8. EMA. Vyndaqel-H-C2294-X-0049-G: EPAR - Assesment report. 2020.
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22–31.
10. Coelho T, Yarlas A, Waddington-Cruz M, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, et al. Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol*. 2020;267(4):1070–9.
11. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *Eur J Neurol*. 2020;27(8):1374–81.
12. European Medicines Agency E. Inotersen - Produktresumé. 2018.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

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

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

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

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

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

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

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

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

12 Bilag 2: Evidensens kvalitet

12.1 Cochrane, Risk of Bias

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

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

12.2 GRADE-profil

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

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

Application for the assessment of clinically added value of Tegsedi (inotersen) for the treatment of stage 1 or stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis

2020-06-09 (Revision 1.1)

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	3
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
4.1	Databases and search strategy.....	6
4.2	Relevant studies	6
4.3	Main characteristics of included studies	6
5	Clinical questions.....	7
5.1	What is the clinical added value of inotersen compared to placebo for patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy stage 1 and 2?.....	7
5.1.1	Presentation of relevant studies	7
5.1.2	Results per study	9
5.1.3	Comparative analyses.....	10
	Overall survival	10
	mNIS+7	10
	Health related quality of life.....	15
	COMPASS-31.....	17
	10MWT	19
	mBMI	20
	Adverse events	21
6	Other considerations.....	23
7	References	26
	Appendix A Literature search	27
	Appendix B Excluded studies with reasons	34
	Appendix C Results per study.....	35
	Appendix D Results per PICO.....	39

1 Basic information

TABLE 1 CONTACT INFORMATION

Name	Suzanna Theut Stehr-Nielsen
Title	Head of Nordics
Area of responsibility	Health Economics and negotiation
Phone	2370 9678
E-mail	stheut@akceatx.com
Name	Christoffer Jensen
Title	Medical Director, Denmark
Area of responsibility	Clinical/medical
Phone	3046 0783
E-mail	chjensen@akceatx.com

TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Tegsedi
Generic name	Inotersen
Marketing authorization holder in Denmark	Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Regus House Harcourt Road, Harcourt Centre Dublin 2, Ireland
ATC code	N07XX15
Pharmacotherapeutic group	Other Nervous System Drugs
Active substance(s)	Inotersen (as sodium)
Pharmaceutical form(s)	Solution for injection
Mechanism of action	Inotersen is a 2'-O-2-methoxyethyl (2'-MOE) phosphorothioate antisense oligonucleotide (ASO) inhibitor of human transthyretin (TTR) production. The selective binding of inotersen to the TTR messenger RNA (mRNA) causes the degradation of both mutant and wild type (normal) TTR mRNA. This prevents the synthesis of TTR protein in the liver, resulting in significant reductions in the levels of mutated and wild type TTR protein secreted by the liver into the circulation.
Dosage regimen	284 mg inotersen by subcutaneous injection. Doses should be administered once every week.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Tegsedi is indicated for the treatment of stage 1 or stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR).

Other approved therapeutic indications	None
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Patients receiving inotersen should take oral supplementation of approximately 3,000 IU vitamin A per day
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	1.5 mL solution in a clear Type 1 glass pre-filled syringe. Each pre-filled syringe contains 284 mg inotersen (as sodium). Pack size of 4 pre-filled syringes
Orphan drug designation	Orphan designation EU/3/14/1250 adopted June 2018

2 Abbreviations

10MWT	10meter walking test
2'-MOE	2'-O-2-methoxyethyl
6MWT	6-meter walking test
ADL	Activities of daily living
ASO	Antisense oligonucleotide
ATTR	Transthyretin amyloidosis
CI	Confidence interval
CM	Cardiomyopathy
COMPASS-31	Composite autonomic symptom scale 31
EOT	End of treatment
EPAR	European public assessment report
ERG	Electroretinography
FAP	Familial amyloid polyneuropathy
FAS	Full analysis set
hATTR	Hereditary transthyretin amyloidosis
HRQoL	Health related quality of life
IEC	Independent Ethics Committee
IRB	Institutional Review Board
IU	International Units
LSM	Least squares mean
mBMI	Modified body mass index
MMRM	Mixed-effects model with repeated measures
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NIS	Neuropathy impairment score
NIS-R	NIS reflexes component
NIS-S	NIS sensation component
NIS-W	NIS muscle weakness component
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy

NSC	Neuropathy symptom and change
NYHA	New York Heart Association
OLE	Open label extension
PN	Polyneuropathy
RR	Risk ratio
SAE	Serious adverse event
SC	Subcutaneous
SE	Standard Error
SF-36v2	Short-Form 36 Health Survey. Version 2
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TTR	Transthyretin
V30M	Val30Met

3 Summary

Introduction: This application serves as the basis for the assessment of added clinical value of inotersen (Tegsedi®) for the treatment of stage 1 or stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR-PN). Inotersen is a self-administered once weekly subcutaneous (SC) injection that acts by preventing the production of the disease causing TTR protein.

Method: A systematic literature search identified one phase II/III randomized double-blind clinical trial that evaluated the efficacy and safety of inotersen in the hATTR-PN indication in comparison to placebo. This study (NEURO-TTR) was used to provide the comparative evidence needed to answer the clinical question in the Medicine Council protocol. Not all of the measures requested in the protocol were available in the literature or the inotersen EPAR.

Results: In the NEURO-TTR study, co-primary endpoints were the composite of the Neuropathy Impairment Score and the modified Sum of Seven (mNIS+7) scores and the Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) score. Inotersen treatment resulted in clinically meaningful, substantial, sustained and statistically highly significant improvements in both neurological disease progression and QoL versus placebo at 66 weeks. Statistically significant improvements in both primary outcomes were achieved, despite patients treated with inotersen having had a greater disease severity at baseline versus patients in the placebo group.

A statistically significant treatment benefit as per these primary endpoints was achieved in patients with hATTR-PN as early as 8 months after treatment initiation with inotersen. Furthermore, the magnitude of treatment benefit of inotersen, as per both primary outcome measures, increased over time, suggesting that the maximally achievable treatment effect may not have been captured during the study duration. This indicates that the magnitude of the treatment effect observed in the study may under-represent the actual treatment benefit of inotersen.

Safety data from the NEURO-TTR and NEURO-TTR open-label extension studies showed that inotersen has a manageable safety and tolerability profile, with the majority of drug-related treatment-emergent adverse events (TEAEs) mild to moderate in severity.

Conclusion: Inotersen is a self-administered once-weekly SC injection. Inotersen has the potential to slow, arrest or reverse disease progression in patients with stage 1 or 2 hATTR-PN by targeting the underlying cause of the disease. By inhibiting hepatic production of both mutant and wild-type (normal) TTR, thereby targeting the underlying cause of the disease, inotersen represents a step-change in the treatment of patients with hATTR-PN who have a short life expectancy, high morbidity, and a high unmet medical need.

4 Literature search

4.1 Databases and search strategy

A systematic literature search was conducted for inotersen in stage 1 and stage 2 hATTR-PN in accordance with the Medicine Council protocol. [1]

The search was carried out February 03, 2020 in MEDLINE and CENTRAL with the purpose of identifying full text publications of randomized controlled trials of inotersen in hATTR-PN. Details on the search, the screening of references (including PRISMA flowchart), and selection of publications are available in Appendix A. Excluded full text publications are listed in Appendix B.

4.2 Relevant studies

The NEURO-TTR clinical trial was identified as the only study of relevance for the assessment of added clinical value of inotersen in hATTR-PN stage 1 and 2.

TABLE 3 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Benson et al. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:22-31[2] Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. Coelho T, Yarlas A, Waddington-Cruz M, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, et al. <i>J Neurol.</i> 2019.	NEURO-TTR	NCT01737398	March 2013- November 2017

4.3 Main characteristics of included studies

The NEURO-TTR study is presented in section 5.1.1.

5 Clinical questions

5.1 What is the clinical added value of inotersen compared to placebo for patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy stage 1 and 2?

5.1.1 Presentation of relevant studies

The literature search identified one relevant clinical study comparing inotersen to placebo (NEURO-TTR). The study is described below. Additional study characteristics are presented in Table A.5.

The NEURO-TTR study was a multi-centre, randomised, double-blind, stratified phase II/III trial in adults with stage 1 or stage 2 hATTR-PN.

Population: Detailed inclusion/ exclusion criteria are listed in Table A.5. The trial recruited adult patients with stage 1 or stage 2 hATTR-PN who had all of the following:

- NIS score ≥ 10 and ≤ 130
- Documented TTR mutation by genotyping
- Documented amyloid deposit by biopsy

The main exclusion criteria were:

- NIS score > 130
- Clinically significant abnormalities in screening laboratory values
- Karnofsky performance status ≤ 50
- Other causes of polyneuropathy
- Prior liver transplant
- NYHA functional classification of ≥ 3

A total of 113 patients were randomised to inotersen, and 60 patients were randomised to placebo. A total of 112 patients received study treatment with inotersen, and 60 patients received placebo. Baseline characteristics are listed in Table A.5. Baseline demographics were generally balanced between treatment groups. However, when the individual components of the baseline characteristics were examined in greater detail, it was noted that many of the parameters showed worse mean values for the inotersen group compared with the placebo group. These differences suggest that patients in the inotersen group had more advanced autonomic neuropathy, sensorimotor neuropathy and cardiomyopathy at baseline.

Randomisation: There were two separate and independent randomisations: one for patients in the PK subgroup and one for patients who were not in the PK subgroup. Within each randomisation, patients were stratified for:

- Previous treatment with tafamidis or diflunisal vs. no known previous treatment
- Stage 1 vs. Stage 2 disease
- V30M TTR mutation vs non-V30M TTR mutation

Intervention: Patients received three subcutaneous (SC) doses of study drug (284 mg inotersen or placebo) during week 1 on alternate days (days 1, 3 and 5)¹, followed by once-weekly SC administration during weeks 2 to 65 (for a total of 67 doses). Thirteen of 67 doses (19%) were required to be administered at pre-specified clinical visits. All other doses could be administered at home by the patient, a trained family member or a health professional.

Comparator: Patients received three SC doses of placebo during week 1 on alternate days (days 1, 3 and 5), followed by once-weekly SC administration during weeks 2 to 65 (for a total of 67 doses) (n=60).

All patients received supplemental doses of the recommended daily allowance of vitamin A. Treatment with either tafamidis or diflunisal was not allowed at any time during the study treatment period.

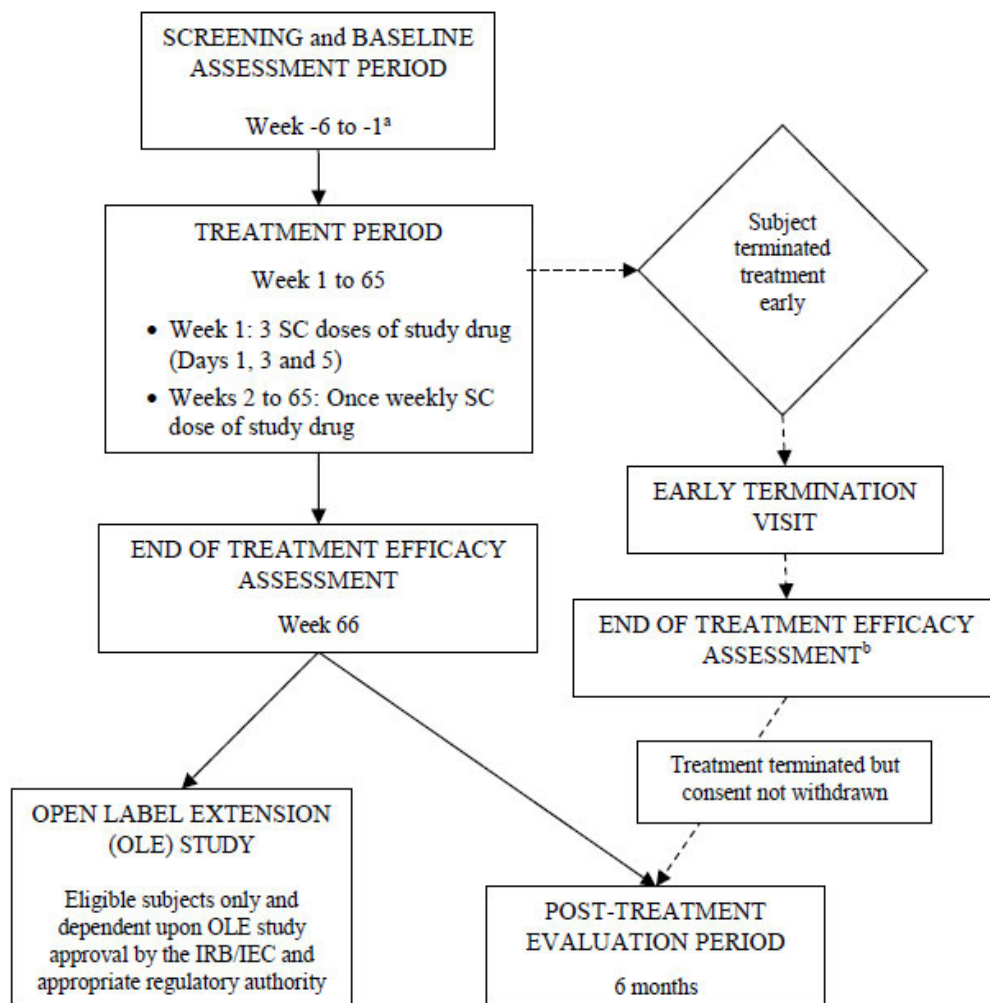
Design: The study consisted of the following periods (Figure 1):

- Screening and baseline assessment period (≤ 6 weeks)
- Treatment period (65 weeks)
- End of trial (EOT) efficacy assessment period (1 week), and
- Post-treatment evaluation period (6 months)

Sponsor personnel or their designees who were involved in the conduct of the study, monitors, study centre personnel, and patients were blinded throughout the study until all patients completed the treatment period and the EOT efficacy assessments and the database was locked.

¹ In the open-label extension of NEURO-TTR, patients allocated to placebo in the NEURO-TTR trial were switched to inotersen 284 mg once-weekly. Patients in the placebo-inotersen group achieved TTR suppression levels of over 70% by week 13. Based on this finding, the CHMP concluded that similar pharmacodynamics effects can be achieved with and without the loading doses during week one of treatment.

FIGURE 1. STUDY DESIGN (NEURO-TTR)



a. Exceptions to the 6-week period to perform screening evaluations and baseline assessments were allowed for the TTR genotyping and amyloid biopsy tests. These tests were allowed up to 10 weeks prior to Study Day 1 and were only conducted if appropriate documentation was not already available. In addition, ERG and ophthalmology examinations were allowed up to 1 week after Study Day 1, if needed for scheduling purposes.

b. Patients who terminated treatment early were to complete the early termination visit and EOT efficacy assessments within 14 days from the last dose of study drug. These patients then entered the post-treatment evaluation period.

Abbreviations: EOT, end of treatment; ERG, electroretinography; IEC, Independent Ethics Committee; IRB, Institutional Review Board; OLE, open-label extension; SC, subcutaneous, TTR Transthyretin.

Source: EPAR 2018 [3]

Primary endpoints: The co-primary endpoints were the change from baseline to week 66 in the mNIS+7 composite score and in the Norfolk QoL-DN questionnaire total score. These were analysed in a hierarchical fashion with mNIS+7 evaluated first.

Other endpoints are listed in Table A.5

5.1.2 Results per study

Results from the NEURO-TTR study are presented in Appendix C. Note, that not all of the outcomes requested in the *Medicines Council* protocol were collected in the trial. These are further discussed in section 5.1.3 below.

5.1.3 Comparative analyses

The comparative analyses are all based on the NEURO-TTR study. Results are presented in Appendix C and D. Note, that not all of the outcomes requested in the *Medicines Council* protocol were collected in the trial. These are further discussed below.

Overall survival

Survival was not an endpoint in NEURO-TTR and no survival analysis has been reported. Hence, the requested median survival statistics are not available.

mNIS+7

TABLE 4 COMPARATIVE ANALYSIS OF mNIS+7 RESULTS

mNIS+7 _{ionis}			
Definition	The mNIS+7 _{ionis} [4] is a composite neurological impairment score, consisting of two composite scores: the NIS composite score (maximum of 244 points) and the modified +7 composite score (maximum of 102.32 points), each of which consist of four individual components (see below). The range for the mNIS-7 score is from -22.3 to 346.3. An increase in the score indicates a worsening of disease.		
	NIS Composite Score (individual components)	Maximum Scores	Modified +7 Composite Score (individual components)
	Cranial nerves	40	HRDB
	Muscle weakness	152	Nerve conduction tests
	Reflexes	20	Touch-pressure
	Sensation	32	Heat-pain (i.e., heat as pain)
	NIS maximum score	244	Modified +7 maximum score
	mNIS+7 maximum score		
Abbreviations: HRDB, heart rate response to deep breathing; mNIS+7, composite of modified sum of seven score and NIS; NIS, neuropathy impairment score.			
Methods	<p>The mNIS+7 assessment was conducted at baseline (two assessments), week 35 (one assessment), and week 66 (two assessments; average of the two used as final score). The primary endpoint time point was week 66. The data were analysed with the use of a mixed-effects model with repeated measures (MMRM). The two assessments at baseline and week 66 were averaged at the component level. The MMRM model included fixed categorical effects for treatment (two levels), time (two levels), treatment-by-time interaction, and each of the 3 randomization stratification factors (each with two levels). The baseline value of the endpoint and the baseline-by-time interaction were included as fixed covariates in the model.</p> <p>Efficacy analyses were performed in the Full Analysis Set (FAS) which included all randomly assigned patients who received at least one dose of a trial regimen and who had at least one post-baseline efficacy assessment for the mNIS+7 or the Norfolk QOL-DN score.</p> <p>The responder analysis included patients who completed treatment and had mNIS+7 assessment at Week 66 (up to 52 days after last dose of medication). Patients with a</p>		

	<p>non-positive change from baseline to week 66 were considered responders. The Mantel-Haenszel method was used to estimate the 95% confidence intervals (CI) and p-values. In NEURO-TTR, responder analyses were secondary objectives and were conducted over a range of response definitions.</p> <p>The relative risk ratio (RR) for response and its 95% CI was not reported and was calculated only for the purpose of this application to the Danish Medicines Council. The 95% CI was estimated assuming asymptotic normal distribution of log-RR.</p>			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Estimate	Confidence interval [p-value]
Change in mNIS+7 _{ionis} from base line to week 66[2]	Inotersen	106	5.8	95% CI: 1.6; 10.0
	Placebo	59	25.5	95% CI: 20.2; 30.8
	Difference		-19.7	95% CI: -26.4; -13.0 [<0.001]
Responder analysis (change ≤ 0)[2]*	Inotersen	31/85	36.5	95% CI: NR
	Placebo	10/52	19.2	95% CI: NR
	Difference (percentage points)		17.2	95% CI: 2.4; 32.1
	RR*		1.9	95% CI: 1.02; 3.54

Abbreviations: CI confidence interval; FAS full analysis set; MMRM mixed-effects model with repeated measures; mNIS+7 composite of Neuropathy Impairment Score and modified Sum of Seven score; RR risk ratio

* The risk ratio (with 95% confidence intervals) was calculated solely for the purpose of this application and have not previously been published. The number of patients with no disease progression were sourced from Benson et al. (2018, supplementary appendix)[2]

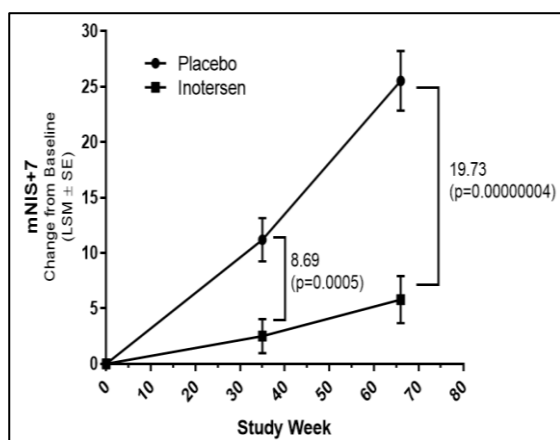
Source: Where nothing else is stated results are reproduced from Benson et al (2018) [2]

Change in mNIS+7_{ionis} composite score

Over the 66-week study period, inotersen-treated patients achieved a highly statistically significant improvement in neurological disease progression measured with mNIS+7_{ionis}. The difference in least-squares mean change from baseline between inotersen and placebo was -19.7 (95% CI: -26.4; -13.0 [p<0.001]). [2]

As shown in Figure 2, statistically significant differences were also observed at eight months (week 35) (difference in LSM change from baseline -8.69 points, p<0.001).

FIGURE 2. LSM CHANGE FROM BASELINE IN mNIS+7 COMPOSITE SCORE BY STUDY WEEK (FAS) (NEURO-TTR)



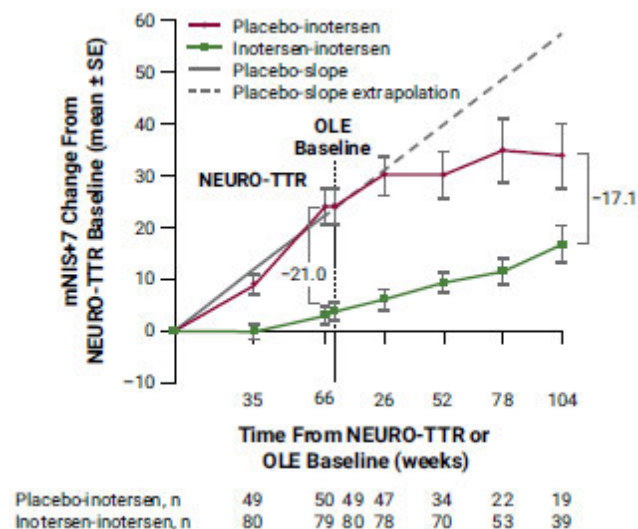
Abbreviations: FAS Full analysis set; LSM, least squares mean; mNIS+7 composite of Neuropathy Impairment Score and modified Sum of Seven score; SE, standard error.

Source: Tegsedi EPAR [3]

Long-term follow-up. mNIS+7

As presented in Benson et al. (2018) and the EPAR, patients in NEURO-TTR who completed the NEURO-TTR study were eligible to receive inotersen for up to 5 years in an open-label extension (OLE) study (NCT02175004). [2, 3] Long-term follow-up on patients entering the OLE has recently been published.[5] Of 139 patients who completed NEURO-TTR, 135 (97.1%) enrolled in the OLE. [5] Figure 3 presents the mNIS+7 change from baseline in the full analysis set. Patients who received inotersen for 39 months (15 months in NEURO-TTR + 24 months in OLE) continued to show benefit. Patients who switched from placebo to inotersen in the OLE demonstrated slowing of neurologic disease progression by mNIS+7 and Norfolk QOL-DN as early as 6 months after starting inotersen. Whereas the effect size was smaller for the inotersen-inotersen group compared to the placebo-inotersen group in the NEURO-TTR OLE study, it was larger in the inotersen-inotersen group when considering the whole study duration of the NEURO-TTR and OLE, indicating that benefits may be larger when starting treatment earlier during the course of the disease.

FIGURE 3 . CHANGES FROM BASELINE mNIS+7 COMPOSITE SCORE (FAS, INTERIM ANALYSIS BY MAY 2018).



Abbreviations: FAS Full analysis set; mNIS+7 composite of Neuropathy Impairment Score and modified Sum of Seven score; OLE Open label extension, SE Standard Error

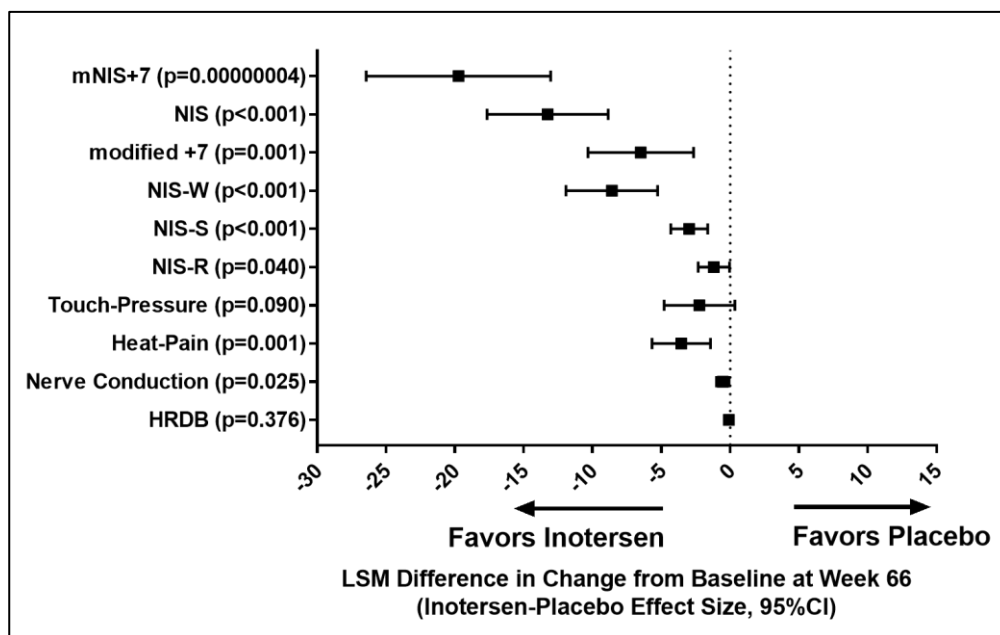
Note: Data were analysed for all enrolled patients who received ≥ 1 dose of inotersen in the OLE and had ≥ 1 post-baseline efficacy assessment (full analysis set).

Source: Brannagan et al. (2020). [5]. Graph here reproduced from poster presented at *2nd European Meeting for ATTR Amyloidosis; September 1-3, 2019; Berlin, Germany*. [6]

Individual components of the mNIS+7 (NIS composite score and modified +7 composite score)

The analysis of change from baseline in the NIS composite score and modified +7 composite score in NEURO-TTR showed a statistically significant benefit of inotersen treatment at week 66 (LSM difference: -13.25, $p < 0.001$; -6.49, $p = 0.001$, respectively), and is consistent with the mNIS+7 primary outcome results reported above. A plot of on-treatment NIS composite score and modified +7 composite scores, and their components (all components are tertiary endpoints and not reported in detail) is shown in Figure 4.

FIGURE 4. LSM DIFFERENCES IN CHANGE FROM BASELINE FOR mNIS+7, NIS, AND MODIFIED +7 COMPOSITE SCORES, AND INDIVIDUAL COMPONENTS, WEEK 66 (NEURO-TTR)



Abbreviations: CI, confidence interval; HRDB, heart rate to deep breathing; LSM, least squares mean; mNIS+7, modified neuropathy impairment score; NIS, neuropathy impairment score; NIS-R, NIS reflexes component; NIS-S, NIS sensation component; NIS-W, NIS muscle weakness component
Source: SmPC[7]

The analysis of change from baseline in NIS composite score showed a statistically significant difference (LSM difference: -14.50, $p < 0.001$) in favour of inotersen treatment at week 66, consistent with the mNIS+7 primary endpoint results (EPAR table 11[3]).

Responder analysis

More than one third of patients treated with inotersen (36.5%) experienced no progression of disease at week 66 as demonstrated by improvement (negative change) or no worsening in the mNIS+7, whereas less than one fifth of the patients treated with placebo experienced no disease progression (19.2%) ($p = 0.033$). Hence, progression of disease was slowed or arrested in 36.5% of patients treated with inotersen, indicated by improvement (or no worsening) in the mNIS+7 composite score. The absolute difference in response rate (inotersen minus placebo) was 17.2 percentage points (95% CI: 2.4; 32.1)[2] and the relative effect (as RR) was 1.9 (95% CI: 1.02; 3.54).

A post-hoc sensitivity analysis was carried out in which patients with incomplete mNIS+7 data in NEURO-TTR were counted as non-responders (Appendix C). This analysis showed an absolute difference in response at week 66 of 12.3 percentage points (95% CI 0.6; 25.2 [$p = 0.081$]). [3] The relative treatment effect in the sensitivity analysis was RR: 1.73 (95% CI 0.91; 3.26).

In the sensitivity analyses requested by the *Medicines Council*, patients with missing data are counted as non-responders. Missing data is a result of either missing or incomplete assessments or the patient having discontinued from the study prematurely. As noted by the CHMP in the assessment process, “the amount of missing assessment level data was small (i.e. <4% of subjects in each treatment group had a missing sub-component at any visit)” (EPAR p 59).[3] This implies that missing data is driven by discontinuation from the study. The relevance of the sensitivity analysis (missing = non-responders) for clinical practice is questionable as the discontinuation from study may be heavily influenced by the occurrence of

thrombocytopenia in the study before this safety signal was picked-up. In the later phase of the trial (as well as in clinical practice), appropriate counter measures were put in place in the form of regular monitoring and dose adjustments as necessary.

In the sensitivity analysis (missing data = non-response), the difference in responders on mNIS+7 did not reach statistical significance 12.3% points (95% CI: -0.6; 25.2 [RR 1.73 (95% CI: 0.91; 3.26)]). In the responder analyses, the CHMP concluded *“Statistical significance in favour of inotersen treatment was demonstrated at all thresholds beyond a 0-point change (i.e., ≤ 2-point change). Using the smallest statistically significant threshold, a ≤2-point increase in mNIS+7, the response rate in the inotersen group (37.7%) was 2 times higher than that observed in the placebo group (18.6%). Importantly, although not statistically significant at ≤0 points, almost one-third of inotersen-treated subjects showed either improvement or no progression in neuropathy, as measured by mNIS+7.”* (EPAR, p 60)[3]

Health related quality of life

TABLE 5 COMPARATIVE ANALYSIS OF NORFOLK QoL-DN

Norfolk QoL-DN	
Definition	The Norfolk QoL-DN questionnaire contained 35 scored questions that comprised the entire scale. Questions were arranged thematically, such that the wording of the questions and the type of response were grouped together. Scoring was based on one composite score (Total QoL, 136 points) and 5 subdomain scores: physical functioning/large fiber neuropathy (56 points, 41%), activities of daily living (20 points, 15%), symptoms (32 points, 24%), small fiber neuropathy (16 points, 12%), and autonomic neuropathy (12 points, 9%).
Methods	<p>The Norfolk QoL-DN questionnaire was administered at baseline and at week 35 and week 66 during the Treatment Period. The scoring of the Norfolk QoL-DN was conducted according to the scoring manual developed at the Eastern Virginia Medical School. [8, 9]</p> <p>Efficacy analyses was conducted in the full analysis set (FAS) and included all randomly assigned patients who received at least one dose of a trial regimen and who had at least one post baseline efficacy assessment for the mNIS+7 or the Norfolk QOL-DN score.</p> <p>The responder analysis included patients who completed treatment and had Norfolk QoL-DN assessments at Week 66 (up to 52 days after last dose of medication). The Mantel-Haenszel method was used to estimate the 95% confidence intervals (CI) and p-values.</p> <p>The relative risk ratio (RR) for response and it's 95% CI was not been reported and was calculated only for the purpose of this application. The 95% CI was estimated assuming asymptotic normal distribution of log-RR.</p>
Results	

Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval [p-value]
Change in Norfolk QoL-DN total score from base line to week 66[2]	Inotersen	106	1.0	95% CI: -3.2; 5.2
	Placebo	59	12.7	95% CI: 7.4; 17.9
	Difference		-11.7	95% CI: -18.3; -5.1 [<0.001]
Responder analysis (change ≤ 0) [2]	Inotersen	42/84	50	95% CI: NR
	Placebo	14/52	26.9	95% CI: NR
	Difference (percentage points)		23.1	95% CI: 7.0; 39.2 [0.008]
	RR*		1.86	95% CI: 1.13; 3.05

Abbreviations: CI confidence interval; FAS full analysis set; Norfolk QoL-DN Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; RR risk ratio

* The risk ratio (with 95% confidence intervals) was calculated solely for the purpose of this application and have not previously been published.

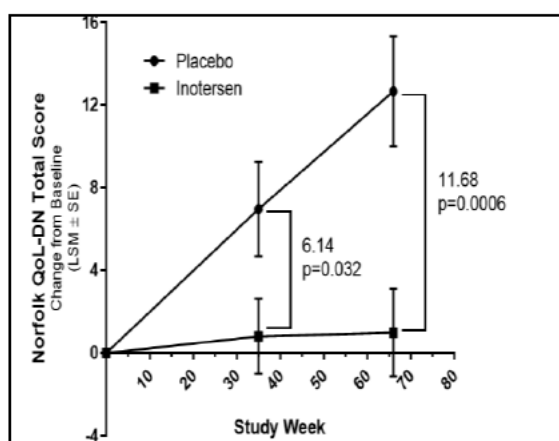
The number of patients with no worsening of Norfolk-DN QoL total score was sourced from Benson et al. (2018, supplementary appendix)[2]

Change in Norfolk QoL-DN score

Over the 66-week study period, inotersen-treated patients experienced better health related quality of life outcomes as measured with Norfolk QoL-DN total score compared to placebo-treated patients. The difference in least-squares mean change from baseline between inotersen and placebo was 11.7 (95% CI: -18.3; -5.1 [$p<0.001$]).

As shown in Figure 5, statistically significant differences were observed for at eight months (week 35) (LSM change from baseline were 6.14 points lower for patients treated with inotersen compared to patients treated with placebo, $p=0.032$).

FIGURE 5. LSM CHANGE FROM BASELINE IN NORFOLK QoL-DN SCORE BY STUDY WEEK (FAS) (NEURO-TTR)



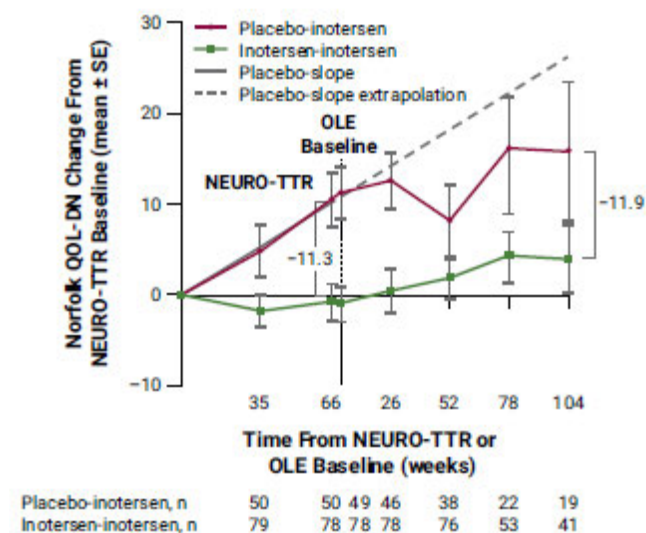
Abbreviations: FAS Full analysis set; LSM, least squares mean; SE, standard error.

Source: Tegsedil EPAR [3]

Long-term follow-up

Figure 6 shows the long-term follow-up of patients enrolled in NEURO-TTR and enrolled in the OLE study. Patients who received inotersen for 39 months (15 months in NEURO-TTR + 24 months in OLE) continued to show benefit, and patients treated with placebo in NEURO-TTR achieved a stabilization of health-related quality of life after switching to inotersen in the OLE study.[5, 6]

FIGURE 6 CHANGE FROM BASELINE NORFOLK QOL-DN TOTAL SCORE (FAS, INTERIM ANALYSIS MAY 2018)



Abbreviations: FAS Full analysis set; OLE Open label extension, SE Standard Error

Note: Data were analysed for all enrolled patients who received ≥ 1 dose of inotersen in the OLE and had ≥ 1 post-baseline efficacy assessment (full analysis set).

Source: Brannagan et al. (2020). [5]. Graph here reproduced from poster presented at 2nd European Meeting for ATTR Amyloidosis; September 1-3, 2019; Berlin, Germany.[6]

Responder analysis

Responder analysis of the Norfolk QoL-DN score was not a pre-specified analysis in NEURO-TTR. Post-hoc analyses showed that half of the patients treated with inotersen (50.0%) experienced no deterioration of health-related quality of life at week 66 as demonstrated by improvement (negative change) or no worsening in the Norfolk QoL-DN total score, whereas less than one third of the patients treated with placebo experienced no deterioration (26.9%) ($p=0.008$).[2] The absolute difference in response rate (inotersen minus placebo) amounted to 23.1 percentage points (95% CI: 7.0; 39.2)[2]. From the published results, the relative effect (as RR) can be calculated, amounting to 1.86 (95% CI: 1.13; 3.05).

In a sensitivity analysis where non-responders also included all patients in the FAS who discontinued from the study or who had incomplete data, the difference in response rates was 15.9 percentage points (95% CI: 1.6; 30.2 [P-value 0.039]) [3] and the relative risk was 1.67 (95% CI 1.00; 2.79).

COMPASS-31

The composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS 31) questionnaire is a tool for evaluating autonomic function in parkinsonism patients. COMPASS-31 scale was not administered in the NEURO-TTR trial. Hence, the data requested in the DMC protocol is not available.

The Norfolk QoL-DN instrument collected as a co-primary endpoint contains 3 items related to autonomic neuropathy. The difference in change from baseline to week 66 in the autonomic neuropathy sub-domain

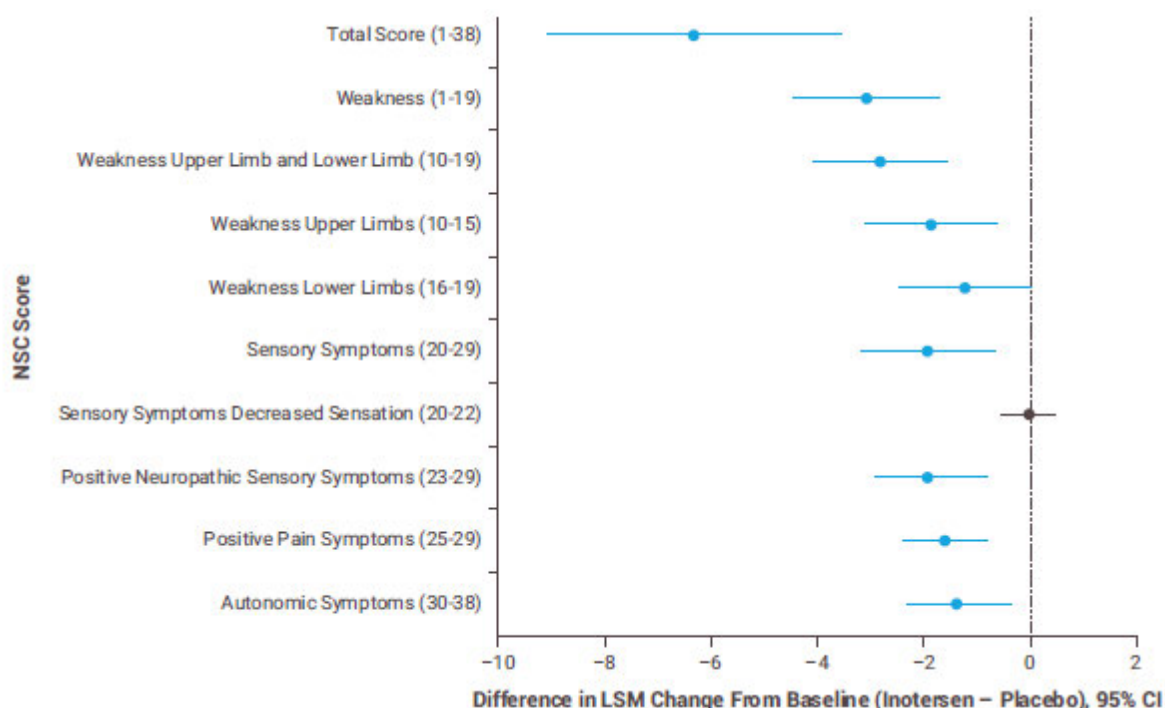
showed an improvement consistent with the Norfolk QoL-DN total score (difference in LSM of -0.59 (95% CI: -1.37; 0.18, p=0.134). (Benson et al., 2018; supplementary appendix) [2]

Furthermore, the neuropathy symptom and change (NSC) score was collected. NSC is a physician administered questionnaire of the patient’s neuropathy symptoms. It is collected during the NIS assessment procedure and was included in NEURO-TTR as an exploratory endpoint. The NSC instrument consist of 38 items including 9 items related to autonomic neuropathy (items 30-38). The analysis of NSC is to be presented at the *XVII International Symposium on Amyloidosis; September 14-17, 2020; Tarragona, Spain*. [10]

A significant difference in the severity of symptoms for the total NSC score between the inotersen and placebo group was observed at 35 and 66 weeks in the FAS population. The differences in LS mean change from baseline between inotersen and placebo were -3.28 (p=0.008) and -6.33 (p< 0.001) at week 35 and week 66, respectively.[10]

Significant differences between the inotersen and placebo groups were observed for the change in symptom severity for all subdomains except decreased sensation (Figure 7). Inotersen-treated patients experienced therapeutic benefit at 66 weeks in subdomains of muscle weakness (-3.07; P < 0.001), sensory (-1.90; P = 0.005), pain (-1.59; P < 0.001), and autonomic symptoms (-1.36; P = 0.008) when compared with baseline status. Notably, significant differences between the inotersen and placebo groups for autonomic symptoms were observed as early as 35 weeks (LSM difference, -1.03; 95% CI: -1.90; -0.15; P = 0.022).[10]

FIGURE 7 DIFFERENCE (INOTERSEN - PLACEBO) IN CHANGE FROM BASELINE IN NSC TOTAL SCORE AND SUB-SCORES (FAS)



Abbreviations: CI confidence interval; FAS Full analysis set; LSM Least Square Mean; NSC Neuropathy Symptom and Change
 Note: Data were analysed for all enrolled patients who received ≥1 dose of inotersen and had ≥1 post-baseline efficacy assessment (full analysis set).
 Source: Poster to be presented at *XVII International Symposium on Amyloidosis; September 14-17, 2020; Tarragona, Spain*. [10]

In addition, the autonomic neuropathy domain of Norfolk QoL-DN showed higher numerical improvement in LS mean change from baseline to week 66 in the inotersen arm of NEURO-TTR compared to placebo and a higher proportion of responders (same or better score at week 66 compared to baseline) in the inotersen arm compared to the placebo arm. However, these improvements in the autonomic neuropathy sub-domain did not reach statistical significance. [11] This finding should be interpreted on the basis of very small changes being observed in the autonomic neuropathy domain throughout the study in both the inotersen and the placebo arms. [11]

Overall, the results from the autonomic neuropathy domains of the NSC and Norfolk QoL-DN instruments indicate that inotersen has a positive treatment effect on autonomic neuropathy.

10MWT

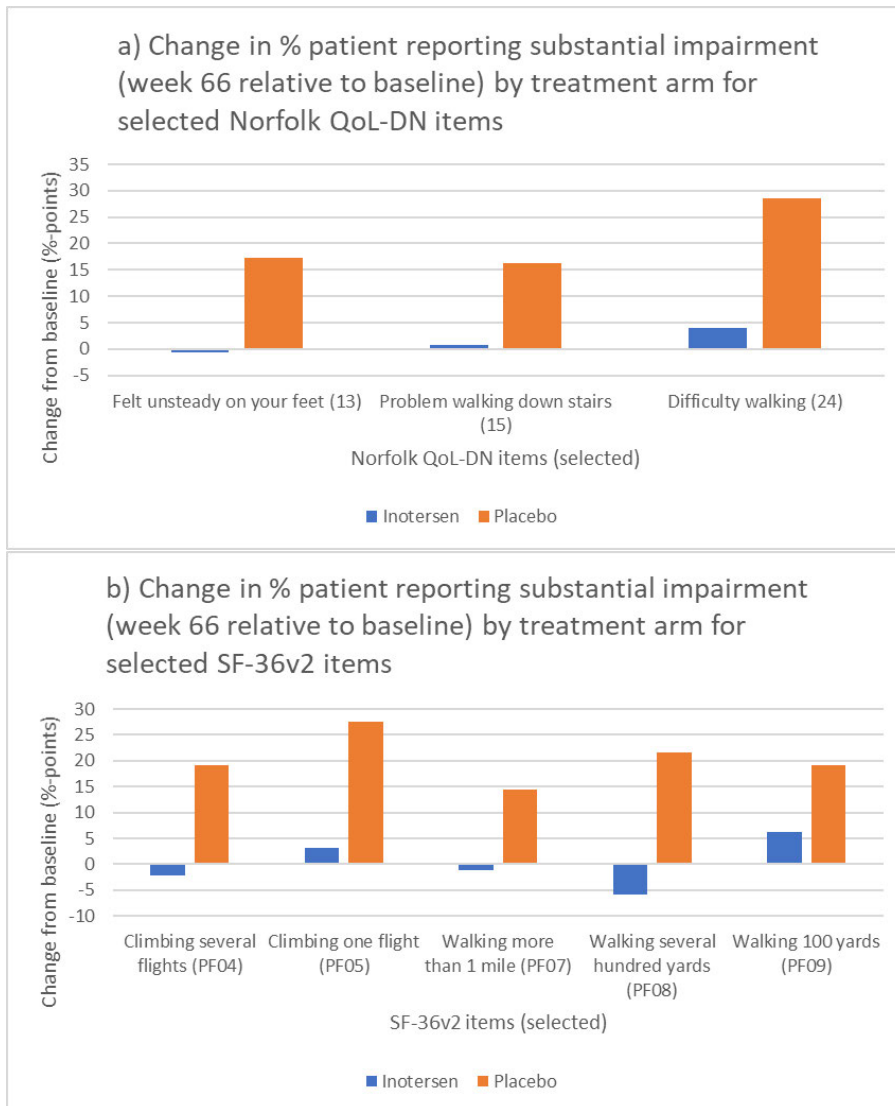
The 10-m walk test (10MWT) is a widely used measure of gait speed, however, the test was not applied in the NEURO-TTR trial.

The Norfolk QoL-DN instrument includes a number of items of activities of daily living (ADL) and symptoms related to physical ability (e.g. “Felt unsteady on feet”, “Problems getting out of a chair”, “Problem walking downstairs” and “Problems walking”). Both the ADL and Symptoms domain reached statistical significance in changes from base line to week 66 in mean domain scores ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). [11] Furthermore, in responder analyses, statistically significantly higher percentages of patients with better/same scores at week 66 than baseline in the inotersen arm than in the placebo arm were also observed for the ADL domain (81.0% vs. 51.9%, $p = 0.0005$) and the symptoms domain (84.5% vs. 65.4%, $p = 0.0121$).

In addition, NEURO-TTR collected patient reported outcomes in the form of SF-36v2. Changes in mean SF-36v2 domain scores between treatment arms taken at baseline reach statistical significance at week 66 for five domains including physical functioning ($p < 0.001$). [11] The percentage of patients with better/same SF36v2 scores at week 66 relative to baseline was significantly higher in the domain of physical functioning (83.8% vs. 50.0%, $p < 0.0001$). [11]

Figure 8 shows the treatment effect on the number of patients reporting substantial impairment on walking-related items in the two patient reported outcome questionnaires. No statistical analysis was performed at item level.

FIGURE 8 CHANGE FROM BASELINE IN % PATIENTS REPORTING SUBSTANTIAL IMPAIRMENT IN WALKING-RELATED ITEMS IN THE NORFOLK QoL-DN AND SF-36v2 INSTRUMENTS



For Norfolk QoL-DN, substantial impairment was defined as a patient response of ‘severe problem’ or ‘moderate’ and for SF-36v2 substantial impairment was defined as the patient responding ‘extremely’ or ‘quite a bit’. Numbers of select items in parentheses. Source: Coelho et al (2019)[11]

Gait speed was not collected in the NEURO-TTR trial, however, data from the patient reported outcomes indicate that treatment with inotersen stabilised or improved abilities of daily living and physical function. Descriptive data on walking-related items in Norfolk QoL-DN and SF-36v2 supported this. The magnitude of changes from baseline in the percentages of patients having substantial difficulty with walking 100 yards was 6% for inotersen vs. 19% for placebo and with walking more than a mile was – 1% for inotersen (improvement) vs. 15% for placebo (worsening). [11]

mBMI

Modified body mass index (mBMI) was included in the NEURO-TTR secondary endpoints but has not been presented because observed changes in albumin levels that differed between groups confounded the interpretation of results (since the modification of BMI is based upon an adjustment for serum albumin). [3] With respect to BMI a trend in favour of inotersen was observed, however, the difference in change from baseline in both (inotersen-placebo) was small (0.5) and not statistically significant. [3]

Adverse events

TABLE 6 COMPARATIVE ANALYSIS OF SERIOUS ADVERSE EVENTS

Serious adverse events				
Definition	<p>A serious adverse event was in the NEURO-TTR protocol, defined as any adverse event that, in the view of either the Investigator or Sponsor, meets any of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Results in death • Is life threatening: that is, poses an immediate risk of death at the time of the event • Requires in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation • Results in a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions • Results in congenital anomaly or birth defect in the offspring of the patient (whether the patient is male or female) • Important medical events that may not result in death, are not life-threatening, or do not require hospitalisation may also be considered serious when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the patient and may require medical or surgical intervention to prevent 1 of the outcomes listed in this definition 			
Methods	<p>Adverse events were summarized for the safety population (all patients who received at least one dose of trial medication).</p> <p>Absolute and relative risk comparing SAE incidence in inotersen- and placebo-treated patients have not been reported. These have been calculated from published data for the sole purpose of this dossier.</p> <p>The 95% CI for the risk difference was estimated assuming asymptotic normal distribution of the risk difference. The 95% CI for the RR was estimated assuming asymptotic normal distribution of log-RR.</p>			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
Incidence of SAE (% patients)	Inotersen	36/112	32.1	95% CI: 23.5; 40.8*
	Placebo	13/60	21.7	95% CI: 11.2; 32.1*
	Difference*		10.5	95% CI: -3.1; 24.0*
	RR*		1.48	95% CI: 0.85; 2.57*

Abbreviations: CI Confidence interval; RR Risk Ratio; SAE Serious Adverse Event

* Absolute and relative risk comparing SAE incidence in Inotersen- and placebo-treated patients have not been reported. These have been calculated from published data for the sole purpose of this application.

The incidence of SAE in NEURO-TTR was higher in the inotersen arm (32.1%) compared to the placebo arm (21.7%) resulting in an absolute risk difference 10.5 percentages points (95% CI: -3.1; 24.0) and a relative risk ratio of 1.48 (95% CI: 0.85; 2.57).

The most frequently reported TEAEs related to study drug in the inotersen group ($\geq 20\%$ of patients) were injection site erythema, nausea, fatigue, diarrhoea, headache, and injection site pain. The majority of patients with TEAEs had events that were mild or moderate in severity. The incidence of patients with severe TEAEs was similar between the treatment groups (21.7% for placebo and 27.7% for inotersen).[3]

There were five deaths in NEURO-TTR, all in the inotersen group. Four of the five deaths were consistent with progression or complication of the underlying disease (cachexia n=2; intestinal perforation n=1; congestive heart failure n=1) and were reported as unrelated to study treatment by the investigator. One patient in the inotersen group had a fatal TEAE of intracranial haemorrhage, in association with Grade 4 thrombocytopenia with a platelet count $\sim 10 \times 10^9/L$ that was considered to be possibly related to study treatment by the investigator. This event occurred prior to the implementation of more frequent regular safety monitoring during the study. [3] Following the introduction of the monitoring programme, no further episodes of \geq grade 4 thrombocytopenia or acute glomerulonephritis occurred in the clinical trials. The death rate in inotersen-treated patients in NEURO-TTR (4.5%) is comparable with that reported in the placebo and active treatment groups of randomised clinical studies in comparable patient populations [12] and from unselected hATTR populations where, depending on the different mutations, a death rate of between 2.9% for the mildest and 7.3% for the most aggressive mutation (median time to death of 16.9 and 6.8 years respectively) have been reported. [13] Furthermore, five deaths occurred in the inotersen-inotersen group in NEURO-TTR OLE study. All were consistent with progression or complication of the underlying disease or chance infections and reported as not related to study treatment by the investigator (cardiac failure congestive n=1, cardiac failure n=1, cardiac failure acute, bacteraemia, septic shock n=1, peripheral neuropathy n=1 and endocarditis n=1).[3]

There were no new signals or safety concerns from a review of NEURO-TTR OLE data, suggesting no toxicities related to longer-term exposure of inotersen. In particular, there were no further cases of acute glomerulonephritis or Grade 4 thrombocytopenia through week 78 (interim analysis), demonstrating that the safety monitoring as per the SmPC is effective in managing the risk of these events. Similar to NEURO-TTR, most patients in NEURO-TTR OLE experienced at least one TEAE, of which the majority of which were mild to moderate in severity.[3]

6 Other considerations

The assessment protocol request evidence on the treatment effect by FAP stage. [1]

The NEURO-TTR study included patient in hATTR-PN stage 1 (patient ambulatory) and 2 (ambulatory with assistance), Coutinho disease staging was used and was a stratification factor in the randomisation. The majority of the patients were in stage 1 (67%)[2]

Table 7 gives the results of pre-planned sub-group analysis of the primary endpoints. The subgroup analyses (difference in least-squares mean change from baseline) showed a significant benefit of inotersen as compared with placebo at week 66 in the mNIS+7 score (stage 1 disease -14.2, 95% CI: -22.5; -5.9 [P<0.001]), and stage 2 disease, -29.1, 95% CI; -40.2;-18.0 [P<0.001]). [2]

The benefit of inotersen over placebo for the subgroup analyses according to the Norfolk QOL-DN stratification factor was also consistent with the primary analysis (stage 1 disease, -9.9, 95% CI: -18.2; -1.7 [P = 0.02], and stage 2 disease, -15.0, 95% CI: -26.2; -3.9 [P = 0.008]). [2]

The treatment differences are numerical larger in stage 2 compared to stage 1 patients for both endpoints reaching statistical significance in mNIS+7 (treatment-by-subgroup interaction p-value at Week 66: 0.035). This is to be expected as the rate of progression, measured as increase in mNIS+7 per week) is higher in stage 2 patient compared to stage 1 patients as illustrated in Benson et al. (2018, figure S2C) [2].

TABLE 7 TREATMENT EFFECT ON THE PRIMARY ENDPOINTS BY FAP STAGE AT BASELINE

	Difference (LSM)	95% Confidence interval		P-value LSM difference	P-value Interaction
mNIS+7					
Stage 1	-14.2	-22.5	-5.91	<0.001	0.035
Stage 2	-29.12	-40.22	-18.02	<0.001	
Norfolk-QoL-DN					
Stage 1	-9.93	-18.17	-1.68	0.019	0.466
Stage 2	-15.04	-26.15	-3.92	0.008	

Abbreviation. LSM least-squares mean

The analysis is based on the full analysis set included all randomized patients who received at least 1 injection of study drug (inotersen or placebo) and who had a baseline and at least 1 post-baseline assessment for the mNIS+7 score or Norfolk QoL-DN questionnaire total score.

Source: Benson et al. (2018, supplementary appendix)[2]

The assessment protocol indicates that the Expert Committee will perform a comparison of available interventions in hATTR-PN.[1]

Regarding the suggested comparison available interventions in hATTR-PN, Akcea highlights that the publicly available information on the alternative therapy, namely patisiran, does not meet the minimum necessary requirements to undertake a meaningful indirect comparison: the populations studied in the respective pivotal trials (APOLLO for patisiran and NEURO-TTR for inotersen) differ in key baseline characteristics, the co-primary efficacy endpoints (mNIS+7_{Alnylam} vs mNIS+7_{Ionis}) are not assessed with the same scale, the outcomes in the respective placebo arms are largely different, one of the studies has no true placebo arm and patients in the placebo arm received the same active pre-treatment than in the active arm, and the two studies are also different in duration and patient baseline characteristics. Therefore, no meaningful or robust conclusion can be drawn by numerically comparing data across trials that were not generated in a directly comparable manner.

More specifically, we would like to highlight the following points related to the comparison of inotersen and patisiran – both indicated for stage 1/stage 2 hATTR-PN:

- The enrolled patient populations exhibit important and significant differences in the baseline demographics between both pivotal trials. Major difference includes:
 - The proportion of patients between in disease stage 1 and 2 is different, reflecting different disease severities of the patient population at baseline (67% Stage 1 in NEURO-TTR vs 46% in APOLLO)
 - Different mutations have a profound impact on the disease progression and clinical presentation. Proportion in different underlying mutations is different in the two studies as Val30Met mutation was found in 52% of NEURO-TTR study vs 43% in APOLLO).

These differences explain the substantially different progression rate in the placebo arms over the course of the studies (81.8% in NEURO-TTR vs 96% in APOLLO for mNIS+7 and 73.1% in NEURO-TTR vs 90% in APOLLO for Norfolk QoL-DN) that in turn impacted the extent of the demonstrable treatment effect which is defined by the difference between the placebo and active treatment changes vs baseline. Without taking this into account, the treatment effect of patisiran is overestimated and the treatment effect of inotersen is underestimated.

- The mNIS+7 instrument, which measures neurologic signs and was a primary outcome measure in both trials, significantly differs in key characteristics between the two studies, and their readouts can therefore not be easily compared. The mNIS+7_{ionis} used in the NEURO-TTR study is a 368.6-range points scale which includes a 32 points measure of sensation (NIS-S scoring abnormality of 4 sensory modalities of sensation loss in the toes and fingers), mNIS+7_{Alnylam} used in the APOLLO is a 304 points scale without NIS-S score; nerve conduction is also assessed differently, both qualitatively (different tests) and quantitatively (with a score range of 37.2 points for mNIS+7_{ionis} and 10 points for mNIS+7_{Alnylam}). Such differences make it impossible to attempt any comparison using their respective mNIS+7 scores.

For example, the effect of inotersen on the loss of sensation was measured in the NEURO-TTR study, and showed a significant difference in favour of Tegsedi vs placebo of -2.97 95% CI: -4.3;-1.63. In the APOLLO primary endpoint, NIS-S (measurement of sensation loss in toes and fingers) was not measured.

- In addition to the difference in the mNIS+7 scales used, the different amplitudes of the effect on mNIS+7 was also induced by the difference in the enrolled population: in the active treatment arm of the NEURO-TTR study, the ratio between hATTR-PN stage 1 and stage 2 disease was 2:1, whereas it this ratio was 1:1 in the APOLLO study. It is clear from subgroup analyses that the absolute treatment effect is much larger in stage 2 due the faster rate of natural progression of stage 2 patients. Notably, in the active arm of the NEURO-TTR study, the mean difference vs placebo in stage 2 patients was -29.12 (95% CI: -40.22 to -18.02 p<0.001) , which was twice that observed in stage 1 patients, -14.2 (95% CI: -22.5 to -5.91).

Regarding the other primary endpoint, Norfolk QoL-DN, the mean \pm SD baseline values were substantially different between both studies (59.6 \pm 28.2 in the patisiran arm of the APOLLO study vs 48.2 \pm 27.5 in the inotersen arm of the NEURO-TTR study). This is consistent with the differences in the distribution of patients across hATTR-PN stages in the respective study populations.

- The difference in the Norfolk QoL-DN at endpoint, -11.7 points (95% CI: -18.3; -5.1 p<0.001) vs placebo for inotersen and -21.1 points (95% CI: -27.2; -15.0; p<0.001) for patisiran, also reflects the difference in baseline characteristics and distribution of patients across disease stages; in

hATTR_PN stage 1 (twice as frequent in the NEURO-TTR study), the difference of the active arm vs placebo is much smaller (-9.93 (95% CI: -18.17; -1.68) than in stage 2 (-15.04 (95% CI: -26.15;-3)).

- Importantly, the proportion of patients showing an improvement vs baseline (Norfolk QoL-DN change vs baseline ≤ 0 points) is very similar between the treated arms of the two studies (50% with inotersen vs 51% with patisiran).

In addition, Inotersen is administered subcutaneously, without the need of premedication or post-dosing observation. This allows easy and convenient administration of the treatment at a place and time of the patient's choice, and the route of self-administration does not put additional burden on the healthcare structures. From the patients' perspective, they can retain a more independent life which is particularly relevant for patients who are young, working, or travel frequently. It also offers a more convenient disease management for patients with limited mobility or living far from reference centres.

The assessment protocol speculates that treatment for hATTR-PN may have effect on the heart and welcomes endpoints related to cardiomyopathy of exploratory or hypothesis generating nature.[1]

In the NEURO-TTR study, approximately 40% of subjects had a concomitant diagnosis of hATTR cardiomyopathy (CM) at study entry. These patients were included in the ECHO-CM subgroup that underwent evaluation for cardiac effects of inotersen. No consistent statistically significant effects of inotersen were observed on selected cardiac parameters including left ventricular (LV) size and function. [3]

Changes in key ECHO measurements related to cardiac wall thickness showed an overall decrease at week 65 that was numerically greater in the inotersen group compared with the placebo group. Further analyses of cardiac wall thickness parameters were conducted in a subgroup of subjects with more advanced cardiomyopathy, defined as a baseline interventricular septum thickness ≥ 1.5 cm. The placebo subjects showed an increase in cardiac wall thickness parameters while the inotersen subjects showed a reduction in wall thickness. The differences in the LSM changes from baseline between the inotersen and placebo groups were statistically significant for all three parameters. The decrease in cardiac thickness and mass suggest regression of cardiac amyloid. [3]

Akcea would furthermore like to draw the DMC' attention to an investigator-initiated study of inotersen at Indiana University for patients with transthyretin cardiac amyloidosis (either hereditary or wild type ATTR) causing congestive heart failure. [14] The study excluded patients with symptoms of polyneuropathy at baseline and was an open-label, single arm study. Dasgupta et al. (2020) present three-year follow-up from 33 patients of which 10 had hATTR cardiomyopathy. The authors conclude: *"The results of this study suggest that therapy with inotersen has the potential to alter some of the structural changes of amyloid cardiomyopathy such as wall thickness and left ventricular mass. These structural changes may improve left ventricular stroke volume. It is hypothesised that improved stroke volume may account for the increase in 6MWT distance in the hereditary patients."* Dasgupta et al. (2020)[14]

7 References

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af inotersen til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati, stadie 1 og 2. Version 1.0. 2020 January 27.
2. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 2018;379(1):22-31.
3. European Medicines Agency. Assessment Report. Tegsedi. CHMP; 2018 May 31.
4. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7Ionis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve*. 2017;56(5):901-11.
5. Brannagan III TH, Wang AK, Coelho T, Waddington-Cruz M, Polydefkis M, Dyck PJ, et al. Early Data on Long-Term Efficacy and Safety of Inotersen in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis: A 2-Year Update From the Open-Label Extension of the NEURO-TTR Trial. *Eur J Neurol*. 2020.
6. Brannagan TH, Waddington-Cruz M, Wang AK, Polydefkis M, Dyck PJ, Khella S, et al., editors. Long-Term Efficacy and Safety of Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: 2-Year Results From the NEURO-TTR Open-Label Extension Study. 2nd European Meeting for ATTR Amyloidosis; 2019 September 1-3; Berlin.
7. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Tegsedi. EMA; 2020 January 6.
8. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(3):497-508.
9. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, 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.
10. Dyck PJ, Coelho T, Waddington-Cruz M, Brannagan TH, Khella S, Karam C, et al., editors. Responsiveness of Neuropathy Symptom and Change (NSC) Scores With Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy. XVII International Symposium on Amyloidosis 2020 September 14-17; Tarragona, Spain.
11. Coelho T, Yarlal A, Waddington-Cruz M, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, et al. Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol*. 2019.
12. European Medicines Agency. Assessment Report. OnPattro. CHMP; 2018 July 26.
13. Mariani LL, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Signate A, Ducot B, et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*. 2015;78(6):901-16.
14. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. 2020;27(1):52-8.
15. Gertz MA, Scheinberg M, Waddington-Cruz M, Heitner SB, Karam C, Drachman B, et al. Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Expert review of clinical pharmacology. 2019;12(8):701-11.

Appendix A Literature search

A.1 Literature search

The searches included the following concepts and was structured as follows:

- Full text publications of randomized clinical trials
- Inotersen AND Hereditary Transthyretin-Related Amyloidosis

The searches were undertaken in the databases shown in Table A.1 and full search strategies are presented in Table A.2 and Table A.3.

TABLE A.1. DATABASES SEARCHED TO IDENTIFY STUDIES OF RELEVANCE

Database / information source	Date of search
MEDLINE	03 rd February 2020
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	03 rd February 2020

TABLE A.2. DETAILS OF MEDLINE SEARCH

Set#	Searched for	Results
#1	"Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	560
#2	(transthyretin[tiab] AND amyloidosis[tiab]) OR hATTR[tiab]	1,824
#3	#1 OR #2	414
#4	"Inotersen" [Supplementary Concept]	10
#5	inotersen[tiab] OR tegsedi[tiab]	32
#6	#4 OR #5	35
#7	#3 AND #6	7
#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])	4,077,722
#9	#7 AND #8	6

* Duplicates are removed from the search, but included in the result count.

°Duplicates are removed from the search and from the result count.

TABLE A.3. DETAILS OF CENTRAL SEARCH

Set#	Searched for	Results
#1	(inotersen OR tegsedi):ti,ab,kw	34
#2	("conference abstract" OR review):pt	186,017
#3	NCT*:au	184,162
#4	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	313,803
#5	#2 or #3 or #4	499,956
#6	#1 NOT #5	4

The database search results were loaded into EndNote bibliographic software. The records were deduplicated using several algorithms.

A.2 Study Selection

The search results were assessed according to their relevance in providing information in relation to the review. Obviously irrelevant records, such as animal studies, commentaries and news items, and records on issues unrelated to the topic of interest were removed.

Full texts of potentially relevant studies were obtained and assessed in detail for relevance to the review's eligibility criteria. This produced a list of eligible and ineligible studies. Where results for one study were reported in more than one paper, all related papers were identified and grouped together to ensure that participants in individual studies were only included once.

Studies excluded after assessment of the full document are listed in an excluded studies table with the reasons for exclusion (Appendix B).

The detailed eligibility criteria are presented in Table A.4.

TABLE A.4 ELIGIBILITY CRITERIA

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy stage 1 and 2	Studies with other populations than adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy stage 1 and 2
Intervention	Inotersen	
Comparators	Placebo	
Outcomes	Overall survival Neurological function Quality of life Gait function Side effects	Studies which do not report at least one of the critical or important effect measures
Study Design	Randomized controlled studies Systematic literature reviews*	Other study designs than RCT/SLR
Limits	Full text publication	

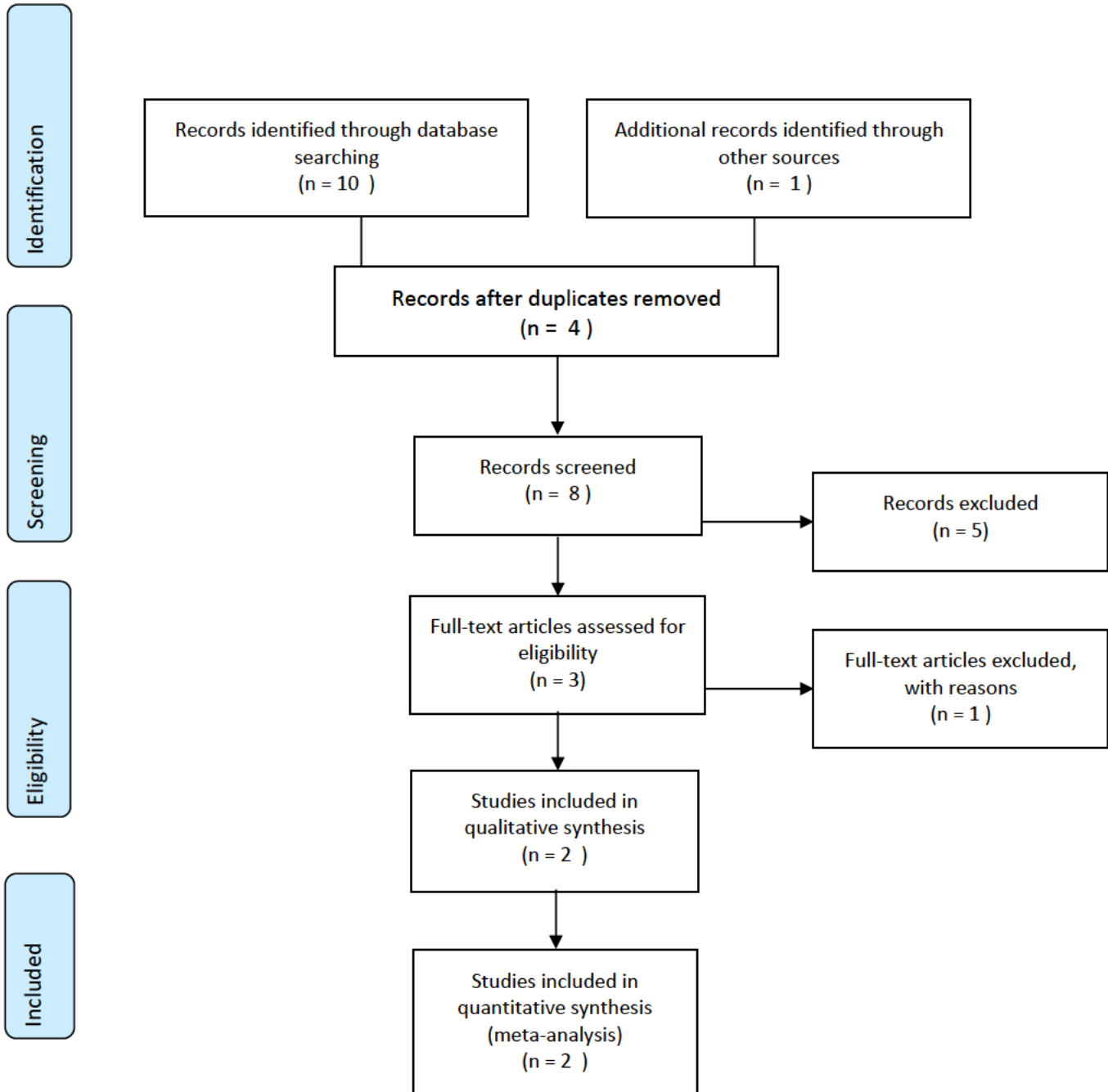
Abbreviations: RCT randomised controlled trial; SLR systematic literature research

* SLR only used for hand-searching references

The PRISMA study flow diagram (Figure A.9) shows the number of records identified by the search and the numbers excluded at various selection stages.

The search revealed data on one RCT of inotersen in patients with hATTR-PN [2, 11] reporting on one RCT (the NEURO-TTR trial). One SLR was identified and hand-searched for further publications related to NEURO-TTR or further clinical evidence of inotersen [15]. The SLR added no further studies. One known publication of NEURO-TTR health related quality of life data did not appear in the SLR and was added to the set of included articles.[11] In addition to the identified literature, the Inotersen EPAR was consulted for clinical evidence of relevance for the scientific question.

FIGURE A.9 PRISMA DIAGRAM



A.3 Main characteristics of included studies

Study characteristics

TABLE A.5 MAIN STUDY CHARACTERISTICS

NEURO-TTR (Phase III) NCT01737398					
Publication	Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Benson et al. N Engl J Med 2018;379:22-31				
	Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. Coelho T, Yarlas A, Waddington-Cruz M, White MK, Sikora Kessler A, Lovley A, et al. J Neurol. 2019.				
Objective	To determine the efficacy and safety of inotersen treatment in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the presence or absence of cardiomyopathy.				
Study design	<p>An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, 15-month, phase 3 trial of inotersen in adults with stage 1 (patient is ambulatory) or stage 2 (patient is ambulatory with assistance) hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. Patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive weekly subcutaneous injections of inotersen (300 mg) or placebo.</p> <p>After a 6-week screening period, eligible patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive 300 mg of inotersen (equivalent to 284 mg of free acid) or placebo.</p> <p>Patients were stratified according to the following factors: Val30Met TTR mutation (148G→A) versus non-Val30Met TTR mutation, stage 1 versus stage 2 disease, and previous treatment with tafamidis or diflunisal versus no known previous treatment.</p> <p>Sponsor personnel or their designees who were involved in the conduct of the study, monitors, study centre personnel, and patients were blinded throughout the study until all patients completed the treatment period and the EOT efficacy assessments and the database was locked.</p>				
Patients	Patients aged between 18 and 82 years with stage 1 or 2 polyneuropathy with hereditary transthyretin amyloidosis (see inclusion/ exclusion criteria below)				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inclusion</th> <th>Exclusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Aged 18 to 82 years at the time of informed consent Females must be non-pregnant and non-lactating, and either surgically sterile or post-menopausal or abstinent Males must be surgically sterile or, abstinent or, if engaged in sexual relations with a woman of child-bearing potential, the subject or the subject's non-pregnant female partner must be using a highly effective contraceptive method Diagnosis of hereditary transthyretin-mediated polyneuropathy as defined by meeting all 3 of the following: Stage 1 or Stage 2 Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) or Coutinho Stage Documented genetic mutation in the TTR gene Symptoms and signs consistent with neuropathy associated with transthyretin amyloidosis, including NIS ≥ 10 and ≤ 130 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Clinically-significant (CS) abnormalities in medical history, screening laboratory results, physical or physical examination that would render a subject unsuitable for inclusion, including but not limited to abnormal safety labs Karnofsky performance status ≤ 50 Other causes of sensorimotor or autonomic neuropathy (e.g., autoimmune disease), including uncontrolled diabetes Prior liver transplant or anticipated liver transplant within 1-yr of Screening New York Heart Association (NYHA) functional classification of ≥ 3 Acute coronary syndrome within 6 months of screening or major surgery within 3 months of Screening Other types of amyloidosis Have any other conditions, which, in the opinion of the Investigator or Sponsor would make the subject unsuitable for inclusion, or could interfere with the subject participating in or completing the Study Current treatment with any approved drug for hereditary TTR amyloidosis such as Vyndaqel® / Vyndamax™ (tafamidis), Tegsedi™ (inotersen), Onpattro™ (patisiran), off-label </td> </tr> </tbody> </table>	Inclusion	Exclusion	<ul style="list-style-type: none"> Aged 18 to 82 years at the time of informed consent Females must be non-pregnant and non-lactating, and either surgically sterile or post-menopausal or abstinent Males must be surgically sterile or, abstinent or, if engaged in sexual relations with a woman of child-bearing potential, the subject or the subject's non-pregnant female partner must be using a highly effective contraceptive method Diagnosis of hereditary transthyretin-mediated polyneuropathy as defined by meeting all 3 of the following: Stage 1 or Stage 2 Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) or Coutinho Stage Documented genetic mutation in the TTR gene Symptoms and signs consistent with neuropathy associated with transthyretin amyloidosis, including NIS ≥ 10 and ≤ 130 	<ul style="list-style-type: none"> Clinically-significant (CS) abnormalities in medical history, screening laboratory results, physical or physical examination that would render a subject unsuitable for inclusion, including but not limited to abnormal safety labs Karnofsky performance status ≤ 50 Other causes of sensorimotor or autonomic neuropathy (e.g., autoimmune disease), including uncontrolled diabetes Prior liver transplant or anticipated liver transplant within 1-yr of Screening New York Heart Association (NYHA) functional classification of ≥ 3 Acute coronary syndrome within 6 months of screening or major surgery within 3 months of Screening Other types of amyloidosis Have any other conditions, which, in the opinion of the Investigator or Sponsor would make the subject unsuitable for inclusion, or could interfere with the subject participating in or completing the Study Current treatment with any approved drug for hereditary TTR amyloidosis such as Vyndaqel® / Vyndamax™ (tafamidis), Tegsedi™ (inotersen), Onpattro™ (patisiran), off-label
Inclusion	Exclusion				
<ul style="list-style-type: none"> Aged 18 to 82 years at the time of informed consent Females must be non-pregnant and non-lactating, and either surgically sterile or post-menopausal or abstinent Males must be surgically sterile or, abstinent or, if engaged in sexual relations with a woman of child-bearing potential, the subject or the subject's non-pregnant female partner must be using a highly effective contraceptive method Diagnosis of hereditary transthyretin-mediated polyneuropathy as defined by meeting all 3 of the following: Stage 1 or Stage 2 Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) or Coutinho Stage Documented genetic mutation in the TTR gene Symptoms and signs consistent with neuropathy associated with transthyretin amyloidosis, including NIS ≥ 10 and ≤ 130 	<ul style="list-style-type: none"> Clinically-significant (CS) abnormalities in medical history, screening laboratory results, physical or physical examination that would render a subject unsuitable for inclusion, including but not limited to abnormal safety labs Karnofsky performance status ≤ 50 Other causes of sensorimotor or autonomic neuropathy (e.g., autoimmune disease), including uncontrolled diabetes Prior liver transplant or anticipated liver transplant within 1-yr of Screening New York Heart Association (NYHA) functional classification of ≥ 3 Acute coronary syndrome within 6 months of screening or major surgery within 3 months of Screening Other types of amyloidosis Have any other conditions, which, in the opinion of the Investigator or Sponsor would make the subject unsuitable for inclusion, or could interfere with the subject participating in or completing the Study Current treatment with any approved drug for hereditary TTR amyloidosis such as Vyndaqel® / Vyndamax™ (tafamidis), Tegsedi™ (inotersen), Onpattro™ (patisiran), off-label 				

use of difflunisal or doxycycline, and tauroursodeoxycholic acid (TUDCA). If previously treated with Vyndaqel® / Vyndamax™, difflunisal or doxycycline, and TUDCA, must have discontinued treatment for at least 2 weeks prior to Study Day 1

- Previous treatment with Tegsedī™ (Inotersen) or Onpattro™ (patisiran), or other oligonucleotide or RNA therapeutic (including siRNA)

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

Treatments **Intervention:** 284 mg Inotersen (SC injections in the abdomen, thigh or upper arm) 3 times during Week 1 and then once weekly. 112 patients were treated with inotersen of 113 randomized to the inotersen arm (one patient in the inotersen group underwent randomization in error and did not begin the trial regimen). All patients received vitamin A supplements at the recommended daily allowance (approximately 3000 IU) to ensure adequate delivery of dietary vitamin A to tissues in the context of low transthyretin levels.

Comparator: Placebo (SC injections in the abdomen, thigh or upper arm) 3 times during Week 1 and then once weekly. 60 patients were randomized to receive placebo.

All patients received vitamin A supplements at the recommended daily allowance (approximately 3000 IU) to ensure adequate delivery of dietary vitamin A to tissues in the context of low transthyretin levels.

Baseline characteristics

Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline for the ITT (Intention-to-Treat) population consisting of all the patients who underwent randomization. Percentages may not total 100 because of rounding.

Characteristic	All (N=172)	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Age (years)			
Median	59.2±13	59.5±14.0	59.0±12.5
Male sex – no. (%)	118 (69)	41 (68)	77 (69)
Race – no. (%)†			
White	158 (92)	53 (88)	105 (94)
Black	4 (2)	1 (2)	3 (3)
Asian	4 (2)	3 (5)	1 (<1)
Other or multiple	6 (3)	3 (5)	3 (3)
Geographic region – no. (%)			
Europe	60 (35)	23 (38)	37 (33)
North America	82 (48)	26 (43)	56 (50)
South America or Australasia	30 (17)	11 (18)	19 (17)
BMI ‡	24.1±4.9	24.2±4.9	24.0±4.9
Modified BMI §	101.1±22.8	102.5±22.8	105.0±22.8
Val30Met TTR mutation – no. ¶ 	89 (52)	33 (55)	56 (50)
Disease stage no. (%) **			

NEURO-TTR (Phase III)
NCT01737398

1: patient is ambulatory	116 (67)	42 (70)	74 (66)
2: patient is ambulatory with assistance	56 (33)	18 (30)	38 (34)
Previous treatment with tafamidis or diflunisal – no. (%)	99 (58)	36 (60)	63 (56)
Duration of disease from diagnosis of hATTR-PN – mo ††	41.3±47.6	39.3±40.3	42.4±51.2
Stage 1	44.0±46.0	45.4±43.1	43.2±47.8
Stage 2	35.8±50.7	24.8±29.0	40.9±57.8
Duration of disease from onset of hATTR-PN symptoms – mo ††	63.9±52.7	64.0±52.3	63.9±53.2
Stage 1	61.2±52.9	64.4±53.0	59.4±53.1
Stage 2	69.6±52.4	63.2±52.2	72.6±52.9
Presence of cardiomyopathy — no. ‡‡	108 (63)	33 (55)	75 (67)
mNIS+7 composite score §§	77.6±37.6	74.8±39.0	79.2±37.0
Norfolk QOL-DN total score ¶¶	48.4±27.2	48.7±26.7	48.2±27.5

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. The term hATTR-PN denotes hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy.

† Race was reported by the patients.

‡ The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ The modified BMI was defined as BMI × albumin level in grams per deciliter.

¶ See Table S2 in the Supplementary Appendix for a complete listing of TTR mutations represented in the trial. || Values are based on data from the electronic case-report form.

** Baseline disease stage and polyneuropathy disability scores were compared and queried as necessary for consistency at the center level in the assessment of ambulatory status.

†† Only year and month were collected for diagnosis of hATTR-PN and onset of hATTR-PN symptoms. The duration from diagnosis of hATTR-PN and onset of hATTR-PN symptoms was calculated relative to the date of informed consent.

‡‡ The presence of cardiomyopathy was defined by a diagnosis of transthyretin cardiomyopathy at trial entry or by the following criteria: an interventricular wall thickness of 13 mm or more on transthoracic echocardiography at baseline, as ascertained by a central reader, or no known history of persistent hypertension (systolic blood pressure, ≥150 mm Hg) within 12 months before screening.

§§ Composite scores on the modified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7) scale range from -22.3 to 346.3, with higher scores indicating poorer function.

¶¶ Total scores on the Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy (QOL-DN) questionnaire range from -4 to 136, with higher score indicating poorer quality of life.

Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Change from baseline in mNIS+7 at Week 66 [Time Frame: Baseline, Week 66]The mNIS+7 composite score is a measure of neurologic impairment that evaluates muscle weakness, sensation, reflexes, nerve conduction, and autonomic function. The mNIS+7 composite score has a range of -22.32 to 346.32, and a higher score indicates lower function. Change from baseline in the Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy (QoL-DN) Questionnaire at Week 66 [Time Frame: Baseline, Week 66]. The Norfolk QoL-DN score is a measure of physical function/large fiber neuropathy, symptoms, activities of daily living, small fiber neuropathy, and autonomic neuropathy. The Norfolk QoL-DN total score has a range of -4 to 136, and a higher score indicates poorer quality of life.
Secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Change from baseline in Norfolk QOL-DN at Week 35 [Time Frame: Baseline, Week 35]. The Norfolk QoL-DN score is a measure of physical function/large fiber neuropathy, symptoms, activities of daily living, small fiber neuropathy, and autonomic neuropathy. The Norfolk QoL-DN total score has a range of -4 to 136, and a higher score indicates poorer quality of life. Change from baseline in Neuropathy Symptom and Change (NSC) score at Weeks 35 and 66 [Time Frame: Baseline, Week 35, Week 66]. NSC score is a questionnaire composed of 38 questions that assess the presence and severity of these neuropathy symptoms (including weakness, loss of temperature and pain sensation, and manifestations associated with autonomic nervous system dysfunction). Change from baseline in the Physical Component Summary (PCS) score of the 36-Item Short Form Survey (SF-36) at Week 65 [Time Frame: Baseline, Week 65]. The SF-36 is composed of 8 multi-item scales (35 items) assessing physical function (10 items), role limitations due to physical health problems (4 items), bodily pain (2 items), general health (5 items), vitality (4 items), social functioning (2 items), role limitations due to emotional problems (3 items) and emotional well-being (5 items). Each of the 8 scales is scored from 0 to 100 with higher scores indicating better health. The 8 scales can be aggregated into a PCS score, which is also scaled from 0 to 100 with higher scores indicating better health. Change from baseline in Polyneuropathy Disability (PND) score at Week 65 [Time Frame: Baseline, Week 65]. The PND is a 6-stage scoring system: Stage 0: no impairment; Stage 1: sensory disturbances but preserved walking

NEURO-TTR (Phase III) NCT01737398	
	capabilities; Stage 2: impaired walking capacity, but ability to walk without a stick or crutches; Stage 3A/B: walking with help of 1 or 2 sticks or crutches; Stage 4: confined to wheel chair or bedridden.
	<ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline in modified body mass index (mBMI) at Week 65 [Time Frame: Baseline, Week 65]. mBMI is defined as body mass index in kilograms per square meter (kg/m²) multiplied by serum albumin in grams per liter (g/L)
Tertiary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Change in bodily sub-score, psychological sub-score and the psychological well-being domain of the SF-36 instrument from base-line to week 65 • Change in individual domains of NIS, m+7, +7 and Norfolk-QoL-DN from baseline to week 66 • Change in +7-value from baseline to week 66
Explorative endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Shift Table of PND-values comparing baseline and week 65 • Change in NSC total score and individual domains of the NSC, comparing week 66 to baseline
Safety endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events, vital signs, physical examination, clinical laboratory tests, 12 lead ECG, use of concomitant medications • Ophthalmology examination, • ERG examination • C-SSRS questionnaire
Follow-up time	After 66 weeks
Method of analysis	<p>The mNIS+7 has eight components, with a composite score ranging from -22.3 to 346.3 (the higher the score, the poorer the function). A decrease in score indicates an improvement, and a 2-point change has been defined as the minimal clinically meaningful change detectable</p> <p>The Norfolk QOL-DN is a 35-item questionnaire that comprises five domains, with a total score ranging from -4 to 136 (the higher the score, the poorer the quality of life). Changes in the patient-reported Norfolk QOL-DN score have been shown to be proportional to changes in the NIS.</p> <p>The planned sample of 135 patients was calculated under the assumptions of an effect size of 9.6 points and a standard deviation of 14 in the mNIS+7, an effect size of 10.7 and a standard deviation of 18 in the Norfolk QOL-DN score, and a dropout rate of 25%</p> <p>All statistical tests were conducted with the use of two-sided tests with an alpha level of 5%</p>
Subgroup analyses	Prespecified subgroup analyses were performed on the basis of the three stratification factors and according to the presence or absence of cardiomyopathy, geographic region, and selected demographic characteristics for each of the two end points.

Appendix B Excluded studies with reasons

TABLE B.1 EXCLUDED STUDIES

Reference (title, author, journal)	Reason for exclusion
Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Gertz, M. A., M. Scheinberg, M. Waddington-Cruz, S. B. Heitner, C. Karam, B. Drachman, S. Khella, C. Whelan and L. Obici. 2019. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> 12(8): 701-711.[15]	Systematic literature review. No additional data of relevance to scientific questions

Appendix C Results per study

TABLE C.1 RESULTS OF NEURO-TTR

Trial name: NEURO-TTR										
NCT number: NCT01737398										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Change in mNIS+7 _{ionis} from base line to week 66	Inotersen	106	5.8 (1.6;10.0)	-19.7	-26.4; -13.0	<0.001	NA	NA	NA	The data from the full analysis set were analysed using MMRM. The two assessments at baseline and week 66 were averaged at the component level. The MMRM model included fixed categorical effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, and each of the 3 randomization stratification factors (as dummy variables). The baseline value of the endpoint and the baseline-by-time interaction were included as fixed covariates in the model.
	Placebo	59	25.5 (20.2;30.8)							
Responder analysis (mNIS+7 _{ionis} change ≤ 0)	Inotersen	85	36.5% (NR)	17.2 %-points	2.4; 32.1 %-points	0.033	RR*: 1.9	1.02; 3.54	NR	The analysis included patients who completed treatment and had mNIS+7 assessment at Week 66 (up to 52 days after last dose of medication). The Mantel-Haenszel method was used to estimate the 95% confidence intervals for ARD. 95% CI for RR was estimated assuming asymptotic normal distribution of log-RR.
	Placebo	52	19.2% (NR)							

Trial name: NEURO-TTR										
NCT number: NCT01737398										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Responder analysis (mNIS+7 _{ionis} change ≤ 0). Sensitivity analysis (missing=non-response)	Inotersen	106	29.2% (20.6%; 37.9%)	12.3 %-points	-0.6; 25.2 % points	0.081	RR*: 1.73	0.91; 3.26	NA	Patients with incomplete data are counted as non-responders. The Mantel-Haenszel method was used to estimate the 95% confidence intervals for ARD. 95% CI for RR was estimated assuming asymptotic normal distribution of log-RR.
Change in Norfolk QoL-DN total score from base line to week 66	Inotersen	106	1.0 (-3.2;5.2)	-11.7	-18.3; -5.1	<0.001	NA	NA	NA	The Norfolk QoL-DN questionnaire was administered at baseline and at week 35 and week 66 during the Treatment Period. The scoring of the Norfolk QoL-DN was conducted according to the scoring manual developed at the Eastern Virginia Medical School.
	Placebo	59	12.7 (7.4; 17.9)							
Responder analysis (Norfolk QoL-DN total score change ≤ 0).	Inotersen	84	50.0% (39,3%; 60.7%)	23.1%	7.0%; 39.2%	0.008	RR*: 1.86	1.13; 3.05	NA	The analysis included patients who completed treatment and had Norfolk QoL-DN assessment at Week 66 (up to 52 days after last dose of medication). The Mantel-Haenszel method was used to estimate the 95% confidence intervals for ARD. 95% CI for RR was estimated assuming
	Placebo	52	26.9% (14.9%; 39.0%)							

Trial name: NEURO-TTR										
NCT number: NCT01737398										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
asymptotic normal distribution of log-RR.										
Responder analysis (Norfolk QoL-DN total score change ≤ 0). Sensitivity analysis (missing= non-response)	Inotersen	106	39.6% (30.3%; 48.9%)	15.9 %-points	1.6; 30.2 % points	0.039	RR*: 1.67	1.00; 2.79	NA	Patients with incomplete data are counted as non-responders. Chi-Square test was used to test the hypothesis of equal response. 95% CI for RR was estimated assuming asymptotic normal distribution of log-RR.
	Placebo	59	23.7% (12.9%; 34.6%)							
Incidence of SAE (% patients)	Inotersen	112	32.1% (23.5%; 40.8%)*	10.5 %-points*	-3.1; 24.0 % points*	NA	RR*: 1.48	0.85; 2.57	NA	Adverse events were summarized for the safety population (all patients who received at least one dose of trial medication). Absolute and relative risk have been calculated from published data for the sole purpose of this dossier. The 95% CI for the risk difference was estimated assuming asymptotic normal distribution of the risk difference. The 95% CI for the RR was estimated assuming asymptotic normal distribution of log-RR.
	Placebo	60	21.7% (11.2%; 32.1%)*							

Abbreviations: ARD absolute risk reduction; CI confidence interval; FAS full analysis set; MMRM mixed-effects model with repeated measures; mNIS+7 composite of Neuropathy Impairment Score and modified Sum of Seven score; NA not applicable; Norfolk QoL-DN Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NR not reported; RR risk ratio, SAE Serious Adverse Events

* The risk ratio (with 95% confidence intervals) and statistics for incidence of SAE were calculated solely for the purpose of this application and have not previously been published. The number of patients with no disease progression were sourced from Benson et al. (2018, supplementary appendix)[2]. P-values for post-hoc responder analyses were sourced from the EPAR, table 10. [3]

Source: Where nothing else is stated results are reproduced from Benson et al (2018) [2]

Appendix D Results per PICO

TABLE D.1 RESULTS REFERRING TO CLINICAL QUESTION 1 (CLINICAL ADDED VALUE OF INOTERSEN COMPARED TO PLACEBO)

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Change in mNIS+7 _{ionis} from base line to week 66	NEURO-TTR	-19.7	-26.4; -13.0	<0.001	NA	NA	NA	Results from a single comparative study. Statistical method presented in section 5.1.3 and appendix C
Responder analysis (mNIS+7 _{ionis} change ≤ 0)	NEURO-TTR	17.2 %-points	2.4; 32.1 %-points	0.033	RR*: 1.9	1.02; 3.54	NR	Results from a single comparative study. Statistical method presented in section 5.1.3 and appendix C
Responder analysis (mNIS+7 _{ionis} change ≤ 0). Sensitivity analysis (missing= non-response)	NEURO-TTR	12.3 %-points	-0.6; 25.2 % points	0.081	RR*: 1.73	0.91; 3.26	NA	Results from a single comparative study. Statistical method presented in section 5.1.3 and appendix C
Change in Norfolk QoL-DN total score from base line to week 66	NEURO-TTR	-11.7	-18.3; -5.1	<0.001	NA	NA	NA	Results from a single comparative study. Statistical method presented in section 5.1.3 and appendix C
Responder analysis (Norfolk QoL-DN total score change ≤ 0).	NEURO-TTR	23.1%	7.0%; 39.2%	0.008	RR*: 1.86	1.13; 3.05	NA	Results from a single comparative study. Statistical method presented in section 5.1.3 and appendix C

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Responder analysis (Norfolk QoL-DN total score change ≤ 0). Sensitivity analysis (missing=non-response)	NEURO-TTR	15.9 %-points	1.6; 30.2 % points	0.039	RR*: 1.67	1.00; 2.79	NA	Results from a single comparative study. Statistical method presented in section 5.1.3 and appendix C
Incidence of SAE (% patients)	NEURO-TTR	10.5 %-points*	-3.1; 24.0 % points*	NA	RR*: 1.48	0.85; 2.57	NA	Results from a single comparative study. Statistical method presented in section 5.1.3 and appendix C

Abbreviations: CI confidence interval; FAS full analysis set; MMRM mixed-effects model with repeated measures; mNIS+7 composite of Neuropathy Impairment Score and modified Sum of Seven score; NA not applicable; Norfolk QoL-DN Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NR not reported; RR risk ratio, SAE Serious Adverse Events

*Tegsedi (inotersen) in hATTR-PN. Cost- and budget
impact analysis*

Application to the Danish Medicines Council

1.2

2020-06-29

Table of Contents

1	Background	2
1.1	Burden of disease	2
1.2	Burden to carers	3
1.3	Inotersen	4
1.4	Objective of the economic analysis	5
2	Methods	5
2.1	Patients	5
2.2	Comparator	5
2.3	Model structure	6
2.3.1	Health states	7
2.3.2	Overview of analytic framework	7
2.3.3	Key modelling assumptions	8
2.4	Clinical parameters and variables	9
2.4.1	Disease state transition probabilities	9
2.4.2	Mortality	11
2.4.3	Treatment duration	14
2.4.4	External validation	15
2.5	Cost parameters	17
2.5.1	Intervention/ comparator cost	17
2.5.2	Adverse events	17
2.5.3	Health-state costs	18
2.5.4	Patient and carer cost	19
2.5.5	Discounting	20
2.6	Approach to sensitivity analysis	20
3	Results	20
3.1	Base-case analysis	20
3.1.1	Net present cost per patient	20
3.1.2	Distribution of cost and life-year by health state	21
3.2	Sensitivity analysis results	22
3.2.1	One-way sensitivity analysis	22
3.2.2	Scenario analyses	23
4	Budget impact analysis	24

4.1	Method	24
4.2	Number of patients	25
4.3	Results	26
5	Conclusion	26
6	References	27
	Appendix 1. Alternative mortality models	29

Confidential information

This report contains information that is considered confidential. This includes otherwise unpublished results from post-hoc analyses of clinical trial data or other primary research which were conducted with the sole purpose of informing Health Technology Assessment as well as model output or intermediate results in tabular or graphical form from which the confidential results could be inferred using reverse engineering. Furthermore, confidential information include data from market analysis using primary research or internal assessments.

Confidential information included in this report is marked using MS word Turquoise highlighting and underscoring as shown in this example. Graphs that should be kept confidential are marked in the caption and surrounding space.

1 Background

1.1 Burden of disease

Hereditary Transthyretin amyloidosis (hATTR) is a devastating disease. Given the progressively debilitating nature of hATTR, patients suffer extensively in terms of their health and emotional wellbeing. Additionally, the impact of patients' progressive loss of independence and dignity as a consequence of hATTR extends into many other aspects of their lives and the lives of their carers. This includes a detrimental impact of patient's ability to undertake everyday activities and actively participate in family life and social activities. hATTR is associated with a high financial burden due to the significantly reduced earning potential consequent to the loss of patients' and carers' ability to undertake paid work.

hATTR may present with cardiomyopathy (CM) as the dominant symptom or polyneuropathy (PN) as the dominant symptom, most patients having elements of both CM and PN. The severity of PN can be characterised using a three-stage categorisation [1]:

- Stage 1, where the patient can walk without assistance
- Stage 2, where the patient requires assistance to walk
- Stage 3, where the patient needs a wheelchair or is bedridden

Inotersen is licensed for the treatment of stage 1 or stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR). It is important to note this treatment can also be used in hATTR-CM dominant patients that also have stage 1 or stage 2 PN symptoms. In this document, we refer to both hATTR phenotypes as applicable.

hATTR-PN has a significant detrimental impact on the individual patients' quality of life (QoL). Patients experience a greater impairment of health-related quality of life (HRQoL) in physical domains compared to the general population and patients with other chronic diseases such as congestive heart failure, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, diabetic neuropathy, and multiple sclerosis [4]. Twenty seven percent of patients with stage 1 hATTR and 30% of patients with stage 2 hATTR-PN report some difficulty with reading a newspaper or book, and eating [2]. The symptoms of hATTR-PN have been demonstrated to detrimentally impact multiple aspects of patients' daily life, emotional wellbeing, relationships with family and friends, work and financial status, as well as physical health [3, 4]. In a recent patient and carer survey conducted in the UK, 50% of patients with hATTR-PN stated that their condition has an extreme impact on their emotional well-being, with 35% stating that they had experienced fear, anxiety and depression in the last 12 months [4]. A US survey found more than half (55%) of patients with hATTR reported their mental health/outlook on life is impacted by the disease, with patients suffering from anxiety (71%), stress (62%) and depression (43%) [5]. In addition, disease burden increases with disease progression [4].

hATTR-PN is associated with substantial levels of medical management even in the early stages of the disease [6], with resource use and costs rising considerably as the disease progresses [7, 8].

The cost of hATTR-PN has been assessed as part of the NICE appraisal process for patisiran in the UK [9]. A Delphi panel was used to value the annual healthcare costs of hATTR-PN defined using *Polyneuropathy Disability (PND)* staging, whereby it was reported that average annual healthcare costs increased with disease progression.

Resource use according to PND stage was obtained from a Delphi panel presented to a NICE committee meeting [9] and validated by a UK advisory board [10]. The economic burden of disease increases as the disease progresses. The overall costs associated with stage 2 hATTR-PN are two hundred times higher than those associated with stage 1. In turn, stage 3 is approximately 48% more expensive than stage 2.

1.2 Burden to carers

The detrimental impact of hATTR extends to carers and families of patients with the condition who shoulder a significant burden of caring for patients, particularly at advanced stages of the disease. Overall, the hATTR burden of carers is high.

Among carers (who do not have hATTR-PN themselves), the mean number of hours spent per day caring for patients is reported at [redacted] hours for stage 1, stage 2 and stage 3, respectively [11]. When considering the time spent in full-time employment, which is on average 37.5 hours per week, this translates to approximately 50% of a full-time carer for stage 1 patients up to two full time carers for stage 3 patients [11]. The significant amount of time spent caring for patients means that carers will have to relinquish their own social activities and employment. Therefore, the impact of hATTR-PN on carers is considerable in terms of the emotional burden of 'knowing what's to come', the practical caring burden (causing fatigue and anxiety) and the effect on their own ability to work and participate in social activities – see [redacted] [4].

In a recent hATTR Carer Impact Study, anxiety levels as measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) showed that carers have significantly higher anxiety score than

controls; reporting 2.5 times higher levels of probable clinical anxiety than the matched controls [11].

Over half (56%) of carers in the study stated that they had changed their employment as a result of hATTR, including giving up employed work, reducing working hours or changing jobs with more flexibility in order to be able to provide care [11].

A recent survey revealed that 54% of carers of hATTR-PN patients described their emotional wellbeing as being severely affected by the disease, with 55% identifying social/family relationships as being 'extremely impacted' by the disease. Carers reported a higher impact on their emotional wellbeing and social/family relationships than patients themselves – see [4].

Patients' carers typically provide medical support, care and assist with activities of daily living, including household chores such as cleaning, shopping and cooking. At advanced stages of the disease, carers also provide daily personal care. Consequently, the disease has a significant knock-on impact on carers' productivity at work as well as their ability to work. Berk *et al.* reported that 12% of carers limited work to part-time and 15% were unable to continue employment altogether, with the ability to hold employment falling from 22% to 6% for those caring for a patient with stage 1 and stage 2 hATTR-PN, respectively [12]. In the hATTR Patient and Carer Survey, over 70% of carers reported a detrimental impact of the disease on their own work and professional life, with 31% reporting a severe impact [13].

1.3 Inotersen

Inotersen is the first licensed treatment to offer the potential to slow, arrest or reverse disease progression in patients with stage 1 or 2 hATTR-PN by targeting the underlying cause of the disease. Ensuring patients remain in earlier stages of the disease (stage 1 or 2) for longer allows patients to stay in a better health state for longer. Furthermore, inotersen has

the potential to reduce the burden borne by carers of patients with hATTR-PN, in terms of their wellbeing, work productivity and participation in family and social activities.

The efficacy and safety profile for inotersen has been demonstrated via the clinical study programme. The NEURO-TTR study [14] is one of the largest studies (n=172) of hATTR-PN patients undertaken to date. It demonstrated that inotersen delivers early and sustained benefit to patients. Based on the results of this study, regulatory authorities have recognised the significant potential of inotersen to address the high unmet need for effective treatments in hATTR-PN by granting both Priority Review and Accelerated Assessment in the US and EU respectively. Both the FDA and EMA have granted licenses for inotersen. The open-label extension study of the NEURO-TTR trial (NEURO-TTR OLE) is ongoing and is collecting long-term safety and efficacy data.

1.4 Objective of the economic analysis

The purpose of the health economic analysis is to extrapolate the NEURO-TTR trial results to estimate life-long cost. In addition, five-year impact on regional budget is estimated.

2 Methods

The analysis is based on a cost-utility model developed using the standards defined by the UK National Institute of Health and Care Excellence (NICE). The model has been adapted for health technology assessment in Sweden and served as the economic evaluation underlying the recommendation for use of inotersen by the *NT Council*. The analysis was adapted to the Danish health care setting with respect to health care utilisation, cost and general mortality. In the following report only projection of cost and budget impact will be discussed. The model is available as an Excel workbook.

A user-interface specific for the Danish cost inputs was developed to handle the various cost perspectives (direct medical cost, regional cost, and limited societal cost) requested in the DMC guidelines for economic analysis.[15] The technical details of the user-interface and the iterative calculation across perspectives are described in info-boxes in the model (sheets 'Cost Inputs' and 'Cost per patient', and 'Budget impact analysis').

2.1 Patients

The base-case population in the model consisted of a cohort of adult patients with hATTR and stage 1 or stage 2 PN. This is in line with the licensed indication.

The average age was 59 years, with 65.7% entering the model in disease stage 1 and 34.3% entering the model in stage 2, in line with the demographics observed in the NEURO-TTR study [14].

2.2 Comparator

The comparator was modelled on the placebo arm in the NEURO-TTR and represents established clinical management (without inotersen) – best supportive care (BSC). Hence, the comparator is described as BSC throughout the document.

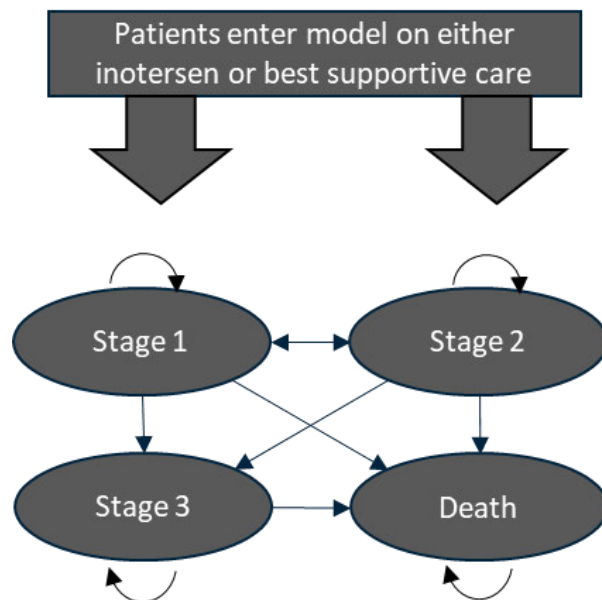
2.3 Model structure

A cohort-based Markov state-transition model was developed to estimate the costs and health effects of inotersen and BSC in adult patients with hATTR-PN. The model includes four health states based on Coutinho staging [1];

1. Disease Stage 1, where the patient can walk without assistance
2. Disease Stage 2, where the patient requires assistance to walk
3. Disease Stage 3, where the patient needs a wheelchair or is bedridden
4. Death

The model structure is illustrated in Figure 3. The arrows represent the possible movements (transitions) between health states in any given cycle. Regardless of stage, a transition into the death state is always possible.

Figure 3: Model structure



Note: The cycle length is 4 weeks.

The purpose of the model is to demonstrate progression through the stages outlined and reflect the severity of symptoms increase as the disease progresses, resulting in increasing health care and carer resources needed to care for the patient. A cohort-based Markov structure has therefore been selected, as the clinical pathway of care is stochastic and chronic.

Disease stages defined by Coutinho *et al.* reflect the progression of disease and the need for health care intervention [1]. A cycle length of four weeks was selected.

2.3.1 Health states

Each health state captures the costs and utilities associated with inotersen and BSC and reflects the increase in costs and the decline in HRQoL as patients' progress through the disease stages.

Stage 1 state: The Stage 1 state captures the proportion of patients at each point in time that do not required any assistance with ambulation. The Stage 1 state can be modified as either being 'On treatment', 'Discontinued' or 'BSC' to represent someone entering the state as part of the inotersen arm, previously part of the inotersen arm, or part of the BSC arm respectively.

Stage 2 state: The Stage 2 state captures the proportion of patients at each point in time that do require assistance with ambulation (excluding wheelchair). The Stage 2 state can be modified as either being 'On treatment', 'Discontinued' or 'BSC' to represent someone entering the state as part of the inotersen arm, previously part of the inotersen arm, or part of the BSC arm respectively.

Stage 3 state: The Stage 3 state captures the proportion of patients at each point in time that need a wheelchair or are bedridden. The Stage 3 state can only be further modified as being 'Discontinued' or 'BSC', since no Stage 3 patient receives inotersen.

Death state: The death state captures the proportion of patients that are dead at each point in time.

Two cohorts (inotersen and BSC) enter the model in the Stage 1 state. For each cohort, patients could transition between health states as illustrated in Figure 3.

- From Stage 1 to Stage 2, Stage 3 or death (or remain in the Stage 1 state)
- From Stage 2 to Stage 1, Stage 3 or death (or remain in the Stage 2 state). Note that patients receiving BSC could only transition from Stage 2 to Stage 1 in the first 66 weeks (see Table 1).
- From Stage 3 to death (or remain in the Stage 3 state)

Death is an absorbing state.

2.3.2 Overview of analytic framework

Table 1 provides the key features of the economic analysis. The analysis takes a societal as well as direct medical cost perspective. Net-present values of estimated outcomes over the patient's remaining lifespan are calculated using a discount rate of 4% p.a. (reduced to 3% p.a. after year 36).

Table 1. Key features of economic analysis

Factor	Chosen values	Justification	Reference
Time horizon of model	Lifetime (41 years)	Average life expectancy of patients with hATTR-PN ranges from 3 to 15 years from symptom onset, and average age in the model is 59. The base case therefore uses a	Gertz <i>et al.</i> [16]. Sattianaygam <i>et al.</i> [17].

Factor	Chosen values	Justification	Reference
		lifetime horizon to fully capture the impact of disease progression and mortality. Patients are limited by the model from surviving past 100 years as a standard modelling assumption.	
Discount costs	4% / 3%	Costs are discounted by 4% p.a. for years 1 to 35 and 3% p.a. in following years	Medicinerådet 2020[15]
Perspective	Limited societal cost Regional cost Direct medical cost	hATTR-PN is a progressively debilitating disease. In addition to health care resources to manage amyloidosis symptoms, patients will need increasing levels of personal assistance. In addition, carers spend increasing amount on treating patients with increasing handicap of the patients. Results are calculated both with and without including carer time spend.	Medicinerådet 2020[15]
Cycle length and half-cycle correction	4-week cycles No half-cycle correction	Patients treated with inotersen need to be monitored on platelet count at least every 2 weeks. UPCR and eGFR should be monitored and tested at least every 12 weeks. Therefore, a moderate assumption of 4-week cycle length was made. No half-cycle correction is required; patients receive a full course of treatment at the beginning of each cycle.	Inotersen SmPC [18]

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; hATTR-PN, hereditary transthyretin amyloidosis; SmPC, summary of product characteristics; UPCR, urine protein to creatinine ratio

2.3.3 Key modelling assumptions

Table 2 outlines the assumptions used in the model and justification for each assumption.

Table 2 Model assumptions

Model structure	Justification
Patients were assumed to discontinue treatment on entering Stage 3	This is in line with the product license
Patients cannot move back from Stage 3 to Stage 2 or Stage 1	Inotersen is not given in Stage 3.
Patients cannot move back from Stage 2 to Stage 1 after 66 week if they are on BSC	Clinical opinion is that such a transition is implausible, as it would represent a patient becoming significantly better after 66 weeks of decline[10].
All patients will die on or before reaching the age of 100	Standard modelling assumption
Clinical inputs	
TQoL score used to estimate Coutinho disease stage.	Norfolk QoL-DN, one of the primary endpoints in the Phase 3 NEURO-TTR study, has been validated to be a reliable indicator of the impact of disease severity on HRQoL in patients with hATTR-PN. Thus, the Total Norfolk QoL-DN score (TQoL score) recorded in the NEURO-TTR study was used to estimate Coutinho disease transition during the trial observation period. This is aligned with the published literature, specifically the Vinik <i>et al.</i> study [19]. In Vinik's study, a cross-sectional study in Portugal, the authors found that the Norfolk TQoL discriminated between hATTR-PN disease stage groups as well as a healthy population. The cut-off scores used align with the Faria <i>et al.</i> [8].
Disease stage transition probabilities vary over time.	The trial gives data for transition probabilities between 0 and 35 weeks, and 35 and 66 weeks. The first 35 weeks of data are estimated using the first set of transition probabilities, and all subsequent weeks (including extrapolation weeks) are estimated using the second set of transition probabilities. The extrapolation phase was based on weeks 35 to 66.

Model structure	Justification
Mortality rates estimated using Weibull curve fitted to survival data for patients with V30M and non-V30M hATTR.	Mortality was modelled based on projected survival obtained from Kaplan-Meier survival graphs of patients with V30m and non-V30M hATTR[17]. Parametric curves were fit to the Kaplan-Meier data and the best fit were selected. A weighted average of the survival was applied based on the proportion of V30M and non-V30M patients at baseline in the NEURO-TTR study.
Discontinuation rates estimated using an exponential parametric survival function fitted to trial data.	The exponential curve had the lowest AIC and BIC in the main follow-up and the lowest BIC in the NEURO-TTR OLE follow-up.
Compliance rates estimated at 90.0% using comparison of expected and actual dose from the trial.	Compliance (defined as missing a dose for any reason – other than discontinuation – which is not later made up) was included in the model as it more accurately reflects the real-world setting in which the drug will be used, as well as the modelled benefit from treatment.
Cost inputs	
One-off event costs are triggered every time a transition occurs to a worsening health state.	These costs represent changes that must be made to their lifestyle (for example, need for adapting their home to increase in degree of handicap)
Adverse events not individually costed.	There is no statistically significant difference between serious adverse event rates, and the absolute rate of serious adverse events is very low (<5%).

Abbreviations: hATTR-PN, hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy; HRQoL, health-related quality of life; Norfolk QoL-DN, Norfolk quality of life-diabetic neuropathy; THAOS, Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey; TQoL, Norfolk total quality of life score.

2.4 Clinical parameters and variables

2.4.1 Disease state transition probabilities

Four-week transition probabilities were calculated using Norfolk TQoL data from the NEURO-TTR study [14]. Norfolk QoL-DN, one of the primary outcomes in this study, has been validated to be a reliable indicator of the impact of disease severity on HRQoL in patients with hATTR-PN [19]. In this cross-sectional study in Portugal it was shown that the Norfolk TQoL score discriminated between hATTR-PN disease stage groups as well as a healthy population. Based on this validation, the TQoL score recorded in the study (week 35 and week 65) was used to estimate the disease transition during the study period.

There is a lack of published literature on the TQoL cut-off score for hATTR-PN according to disease stage, and thus the cut-off scores from the tafamidis cost-effectiveness model were used. The model is described in an UK Evidence Review Group (ERG) report on tafamidis ERG. The cut-off scores for defining disease stages (see Table 3) were applied in the current model. The cut-off score in the tafamidis ERG report [8] were based on the THAOS registry, a global, multicentre, longitudinal observational registry for all patients with ATTR.

Table 3 TQoL cut-off scores for each disease stage

Disease Stage	TQoL cut-off score
Stage 1	2.6
Stage 2	54
Stage 3	91
Maximum TQoL	135

Abbreviations: TQoL, total quality of life.

Source: Faria *et al.* [8].

Based on the TQoL cut-off scores in Table 3, disease transition data from the NEURO-TTR study [14] were summarised for each patient cohort by treatment arm – Table 4 through Table 7. Patients with no TQoL data reported at week 35 or 65 were excluded from the summary. Patients in Stage 3 was not included in the NEURO-TTR study. In the model patients progressing to remain in Stage 3 for the remaining lifespan (not shown in the tables).

The conversion of the probabilities taken from the trial into the 4-week probability (to correspond with the cycle length) is given by the formula [20]:

$$= 1 - EXP(-(-LN(1 - \frac{\text{"Population in subsequent state"}}{\text{"Population in initial state"}} / (\frac{\text{"Time to be converted from"}}{\text{"Time to be converted to"}})))$$

So, for example, the Stage 1 to Stage 2 transition given in Table 4 would be:

$$= 1 - EXP(-(-LN(1 - \frac{10}{49}) / (\frac{35}{4})))$$

Table 4 Patients receiving inotersen – 0-35 weeks

	Population in initial state	Population in subsequent state	Probability (35 weeks)	Probability (4 weeks)
Stage 1 to Stage 1				
Stage 1 to Stage 2				
Stage 1 to Stage 3				
Stage 2 to Stage 1				
Stage 2 to Stage 2				
Stage 2 to Stage 3				

Table 5 Patients receiving inotersen – 35-66 weeks

	Population in initial state	Population in subsequent state	Probability (31 weeks)	Probability (4 weeks)
Stage 1 to Stage 1				
Stage 1 to Stage 2				
Stage 1 to Stage 3				
Stage 2 to Stage 1				
Stage 2 to Stage 2				
Stage 2 to Stage 3				

Table 6 Patients receiving BSC – 0-35 weeks

	Population in initial state	Population in subsequent state	Probability (35 weeks)	Probability (4 weeks)
Stage 1 to Stage 1				
Stage 1 to Stage 2				
Stage 1 to Stage 3				
Stage 2 to Stage 1				
Stage 2 to Stage 2				
Stage 2 to Stage 3				

Table 7 Patients receiving BSC – 35-66 weeks

	Population in initial state	Population in subsequent state	Probability (31 weeks)	Probability (4 weeks)
Stage 1 to Stage 1				
Stage 1 to Stage 2				
Stage 1 to Stage 3				
Stage 2 to Stage 1				
Stage 2 to Stage 2				
Stage 2 to Stage 3				

Four-week transition probabilities post week 66 (i.e. the extrapolation phase) were based on those derived in weeks 35-66, since it was observed that the magnitude of benefit is larger the longer patients remain on treatment. The only significant exception was the assumption that BSC patients cannot transition from Stage 2 back into Stage 1, therefore the proportion of patients remaining in Stage 2 is [redacted]. This is justified by expert clinical opinion that it is extremely implausible to imagine a BSC patient experiencing a significant uplift in their quality of life after 66 weeks of decline [10].

2.4.2 Mortality

Mortality data was immature in the NEURO-TTR study, and literature is sparse describing long-term mortality outcomes in hATTR due the rare nature of the condition.

As such, mortality was modelled as independent of Coutinho stage. Long-term follow-up data exists from Sattianayagam *et al.* 2012 [17] based on 78 patients with hATTR, split by V30m and non-V30m mutations. To reflect the population under consideration in the cost-analysis, survival data from the Sattianayagam *et al.* 2012 study was calculated in both the V30M and non-V30M mutation population separately and then combined by a weighted average using the split of V30M mutation in the NEURO-TTR study (51.7% V30M; 49.3% non-V30M). The median age of the cohort in Sattianayagam *et al.* 2012 [17] (63 years) is the same as the NEURO-TTR study (63 years) [14]; as such any deaths due to age in Sattianayagam *et al.* 2012 would be similar to that of NEURO-TTR study.

In order to calculate survival in each population, Kaplan Meier data for survival from diagnosis was collected from Sattianayagam *et al.* 2012 [17] and digitised using GetData Graph Digitizer [21]. In order to extrapolate survival from diagnosis over a lifetime horizon, NICE DSU guidance was followed in which parametric distributions were fit to both sets of Kaplan Meier data using the following standard parametric distributions with R: Exponential, Weibull, Gompertz, Log-logistic, Lognormal and Generalised Gamma [22].

The best fitting distribution was chosen by statistical consideration (Akaike’s Information Criterion [AIC] and Bayesian Information Criterion [BIC]) and visual inspection of the fitted curve against the Kaplan Meier data to ensure the survival distributions closely predicted the observed survival and clinical plausibility. The lower the AIC and BIC, the better fit the distribution is to the observed data. Table 1 summarises the AIC and BIC scores for each survival distribution. The distributions for the populations are presented in Figure 4 and Figure 5, respectively. The statistical goodness of fit measures found that that Weibull and

Log-logistic distribution were the best fit for the V30M and non-V30M populations, respectively. For the V30M population, this was appropriate since the distribution closely estimated the survival of the population. For the non-V30M population, the Log-logistic distribution was not deemed clinically plausible since it has a long tail which would lead to a clinically unviable average survival time compared to V30M projected survival. All distributions other than Gompertz and Weibull also gave unrealistically long tails. Therefore, given its superior fit compared to the Gompertz distribution, the Weibull distribution was also selected for the non-V30M population; it fitted the Kaplan Meier data reasonably well. The survival distributions applied in the model are presented in Figure 6.

Table 1. Goodness of fit statistics for V30M and non-V30M survival from diagnosis parametric distributions curve

Distribution	V30M population		Non-V30M population	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	166.01	167.27	231.40	233.36
Weibull	144.24	146.76	226.93	230.83
Gompertz	146.21	148.73	232.50	236.40
Log-logistic	147.49	150.01	219.38	223.28
Lognormal	147.39	149.91	220.59	224.49
Generalised Gamma	146.24*	150.01*	223.33	228.19

Abbreviations: AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion. Lower AIC/BIC indicates better fit. *The Generalised Gamma curve did not converge. **Selected curves in bold.**

Figure 4: Kaplan Meier and parametric distributions for the V30M population

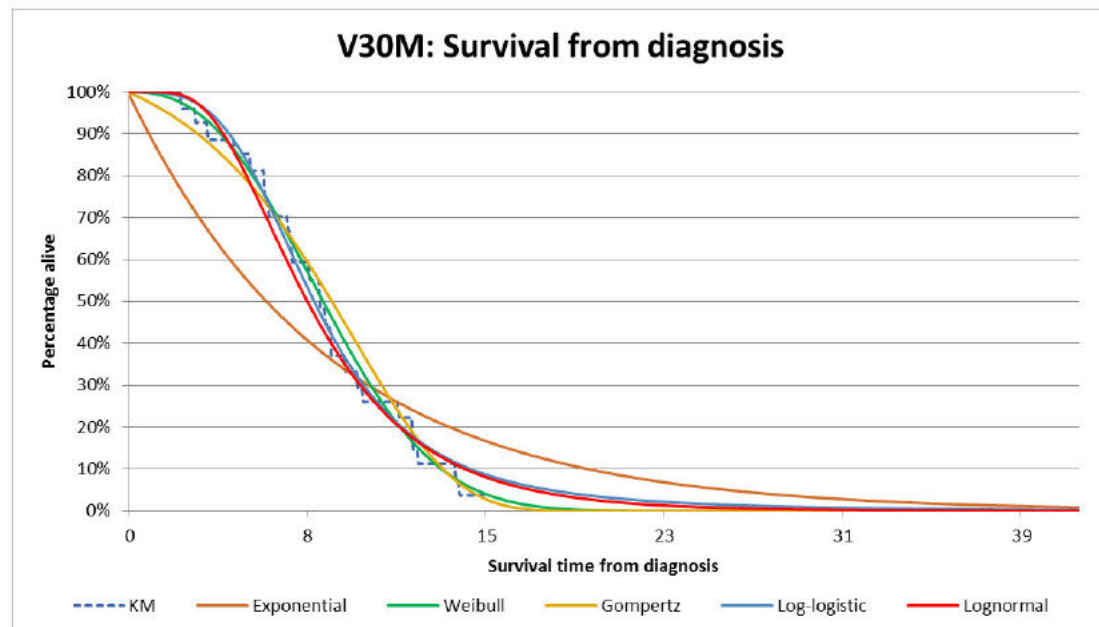


Figure 5: Kaplan Meier and parametric distributions for the non-V30M population

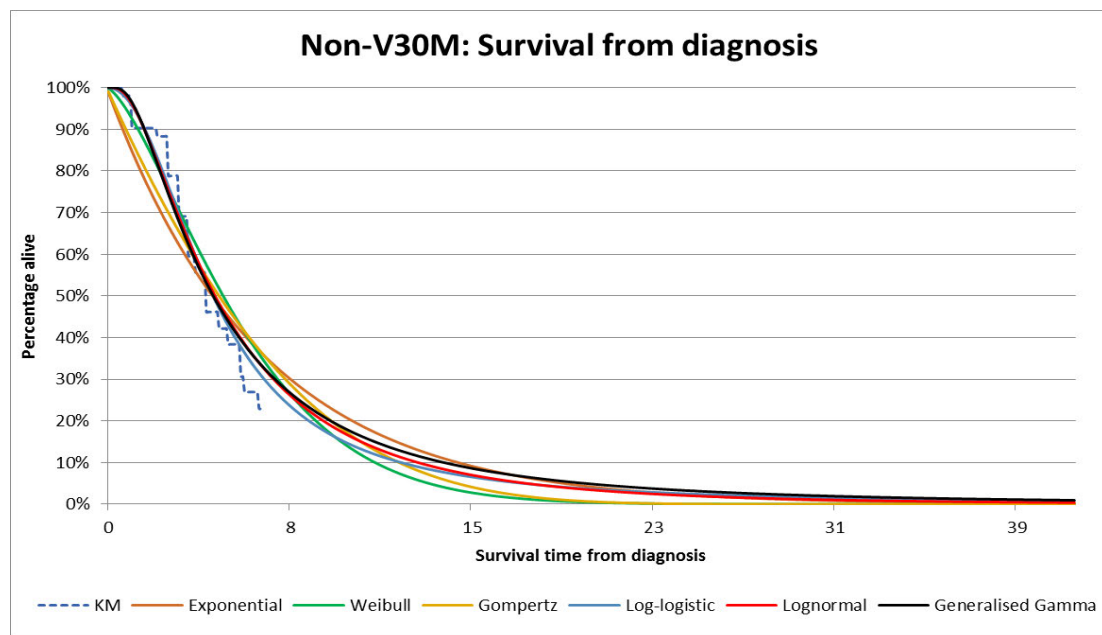
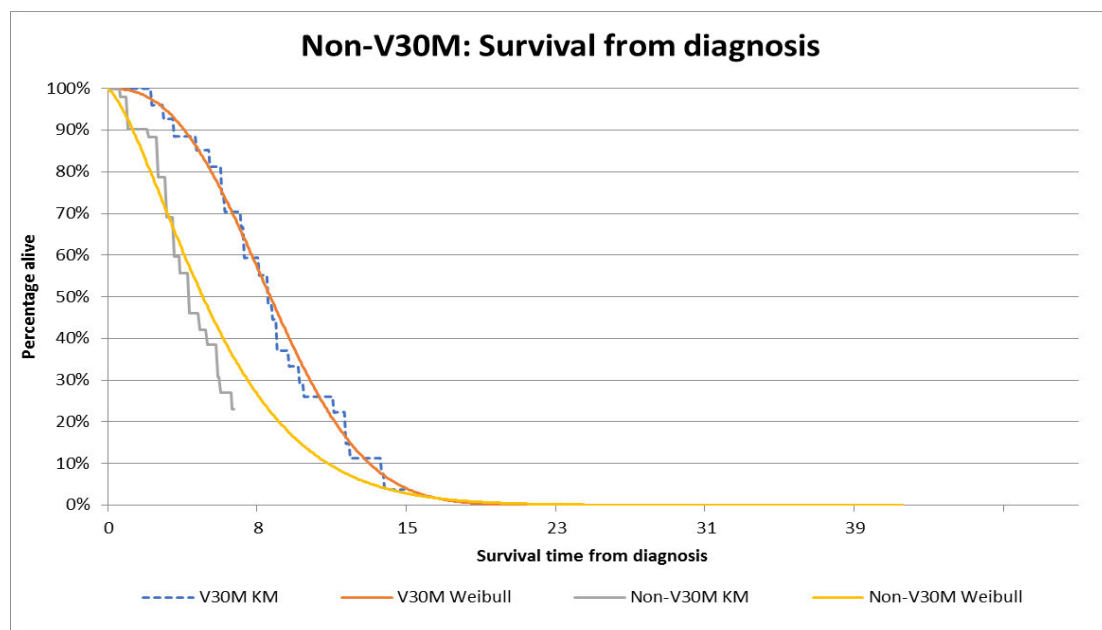


Figure 6: Kaplan Meier and parametric distributions applied in the model



The survival curves from Sattianayagam *et al.* 2012 represents the overall survival in patients. No attempt to adjust the survival in the source to general mortality was attempted. Since there is uncertainty of the application of the survival from Sattianayagam *et al.* 2012, the possibility of increased mortality compared to the general population was tested in scenario analyses. All patients with hATTR were assumed to have the same mortality but were at an increased risk of death compared to the general Danish population. The increase

in risk was applied as hazard ratios to the general population mortality. Hazard ratios of 1, 5 and 10 were used in this scenario analysis.

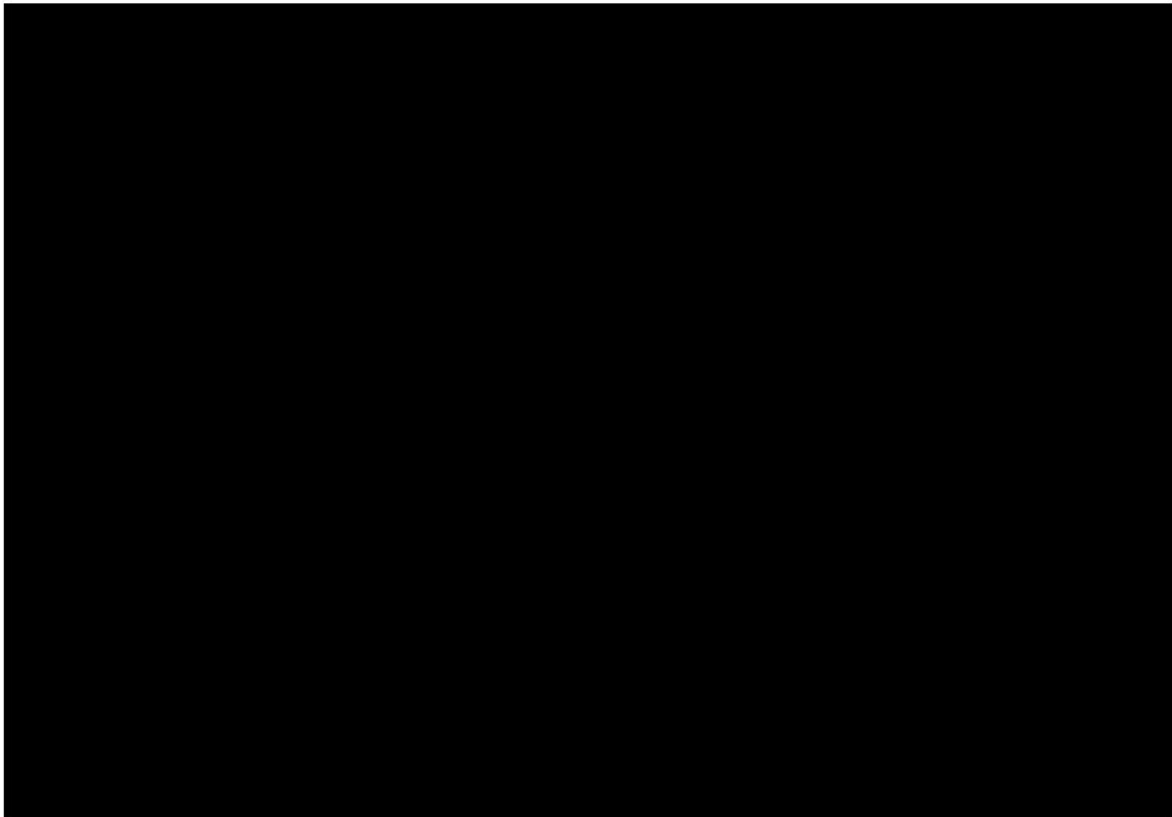
Further sensitivity analyses related to long-term survival is presented in appendix 1.

2.4.3 Treatment duration

Not all patients in the trial took every dose of inotersen. Compliance for patients receiving inotersen was [REDACTED] therefore the cost of inotersen was adjusted by the actual dose consumed.

In addition, the cost and efficacy of inotersen was adjusted based on those who continued or discontinued treatment. Patients who discontinued treatment received zero cost of inotersen and the effectiveness and resource use of BSC. Discontinuation was estimated by taking the discontinuation patient level data observed in the trial and fitting six standard parametric distributions in line with the NICE DSU guidelines [22].

Figure 7 represents the fitted time-to-discontinuation curves and Kaplan Meier data from the NEURO-TTR and NEURO-TTR OLE studies [14]. Figure 8 shows the parametric curves and Kaplan Meier curves based on the NEURO-TTR trial alone. Table 8 shows the AIC and BIC statistics for both sets of curves.



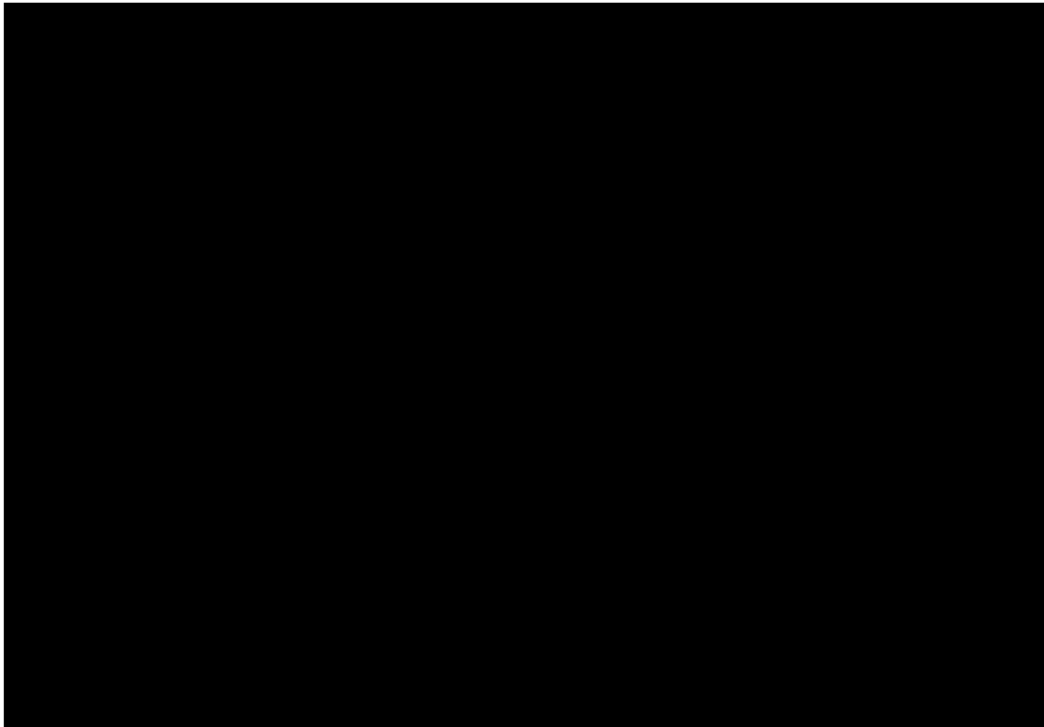


Table 8: Goodness-of-fit statistics for two modelled curves

	Original data from NEURO-TTR		Including data from NEURO-TTR OLE	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	259.471	262.189	419.268	421.986
Weibull	260.779	266.216	419.663	425.100
Gompertz	260.548	265.985	419.001	424.438
Log-logistic	260.625	266.062	419.266	424.703
Lognormal	260.221	265.658	421.059	426.496
Generalised Gamma	262.220	270.376	421.498	429.654

Abbreviations: AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion. Lower AIC/BIC indicates better fit. **Selected curves in bold.**

Distributions' fit-to-data from the NEURO-TTR and NEURO-TTR OLE studies have fairly similar goodness-of-fit in terms of AIC. However, when considering BIC, the exponential distribution appears to have a significantly better fit compared to other distributions. In addition, the Kaplan Meier data does not appear to suggest that discontinuation will taper over time. Therefore, the exponential distribution fit to data from the NEURO-TTR OLE study was used in the base case.

2.4.4 External validation

Expert opinion was sought to understand the current management of patients with hATTR-PN, key modelling assumptions and model parameters via two advisory boards held in the UK during 2018. The first advisory board, held in April 2018, had eight attendees with the following backgrounds:

- Consultant clinicians with specialisms in cardiology, haematology, nephrology and neurology

- Representative from Public Health, NHS Scotland
- A Professor of Clinical Epidemiology & Biostatistics from UCL
- Two attendees from Amyloidosis Research Consortium (ARC) UK.

The second advisory board, held in May 2018, had six attendees including the following backgrounds:

- Health economists, three of which based in key academic centres for health economist and one independent health economist
- A member of ARC UK
- A consultant cardiologist.

The third advisory board, held in November 2018, had six attendees including the following backgrounds:

- Professors & senior consultants in cardiology, haematology, nephrology and neurology
- A patient group representative

The topics that were covered across the advisory boards included the impact of introducing inotersen based on the clinical trial data, cost-effectiveness modelling approach and relevant parameters.

2.5 Cost parameters

2.5.1 Intervention/ comparator cost

The list price for inotersen is DKK 44,828.48 per weekly dose (PPP). In addition to the cost inotersen, the cost of supplement vitamin A is added. Inotersen is a self-administrated sub-cutaneous injection and administration cost is assumed to be zero.

Inotersen monitoring cost are based on one outpatient visit every three months (DRG group 08MA98 *MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år*). It is assumed that laboratory test of kidney function (eGFR) are carried out during the outpatient visit. At every fourth visit (i.e. once a year), liver function tests will be performed as suggested in the SmPC. Cost of kidney and liver function tests are included in the outpatient visit cost. In addition, it is assumed that the patient will have a platelet count performed every two weeks according to the monitoring schedule. Only the laboratory test costs are assigned to these tests (apart from patient time and travel cost – see below). Bi-weekly follow-up on platelet counts by the treating physician is assumed covered by the outpatient visit cost.

Table 9. Costs per treatment/patient associated with inotersen in the cost- effectiveness model (DKK)

Items	Value	Source
Cost of inotersen per patient per cycle (4-week)	179,314	Medicinpriser.dk (PPP) accessed 10/03/20
Cost of vitamin A per cycle (4-week)	27.72	'A-vitamin 3000 IE 50 tablets' on http://matas.dk accessed 10/03/20
Administration cost	0.00	The administration costs were assumed to be zero due to the fact that inotersen can be self-injected or injected by a carer
Monitoring costs		
Platelet monitoring per test (every 2 weeks)	85.00	Region Sjælland. Laboratory Price List (NPU03568+ <i>Blodprøvetagning i AMB. Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi. Prislister 2020</i>)
Outpatient visits per visit (every 3 months)	1,658	Year 2020 tariff for DRG Group '08MA98'

Abbreviations: PPP Pharmacy Purchasing Price

2.5.2 Adverse events

Most of the NEURO-TTR study drug-related TEAEs were mild to moderate in severity and many were consistent with known symptoms or complications of hATTR-PN (e.g. nausea, vomiting and anaemia). Other key risks, such as thrombocytopenia and renal impairment, are effectively managed via monitoring guidance, as per the SmPC [18].

To assess the cost of side-effects, costs were assigned to the observed incidence of serious adverse events considered to be study-drug related by the investigator. [23] Table 10 shows the incidence of severe side-effects for patients on inotersen compared to SoC from the NEURO-TTR study. Costs have been assigned using relevant 2020 DRG tariffs (Table 10). It is assumed that all serious side-effects will lead to hospitalisation. The undiscounted cost of side-effects is added to the net present cost of each treatment arm, and hence assumed to be accrued during the year of treatment.

Table 10: Incidence and costs of side-effects applied in the model

	Inotersen	Best supportive care	Cost per event	Source
Glomerulonephritis	2.68%	0.00%	43,160	DRG group 11MA01 (Akutte medicinske nyresygdomme uden dialyse og uden plasmaferese)
Thrombocytopenia	1.79%	0.00%	37,603	DRG group 16MA03 (Granulo- og trombocytopeni)
Deep vein thrombosis	0.89%	1.67%	25,365	DRG group 16MA09 (Koagulationsforstyrrelser)
Intracranial hemorrhage	0.89%	0.00%	36,280	DRG group 01MA05 (Specifikke karsygdomme i hjernen ekskl. forbigående utilstrækkelig blodforsyning til hjerne)
Tubulointersitial nephritis	0.89%	0.00%	24,726	DRG group 11MA07 (Infektioner i nyrer og urinvej, pat. mindst 16 år)
Pulmonary embolism	0.89%	0.00%	31,882	DRG group 04MA04 (Lungeemboli)
Embolic stroke	0.89%	0.00%	61,223	DRG group 01MP11 (Trombolysebehandling af akut apopleksi)
Myelopathy	0.89%	0.00%	4,930	DRG group 08SP02 (Sammedagspakke: Rygmarvsskader)

Source: Akcea Data on file. CS2 CSR table 103[23]

The resulting costs of side-effects per patient are 3,474 DKK in the inotersen arm compared to 423 in the BSC arm. Note that thrombocytopenia and glomerulonephritis contribute to the cost of side-effects with the highest incidences based on the NEURO-TTR trial. The inotersen SmPC gives monitoring guidance to manage these risks in real-life use. [18] The calculated cost per patient may hence be a conservative estimate of the cost of side-effects.

2.5.3 Health-state costs

The health resource utilisation (HRU) recurrent costs are sourced from publicly available documents produced for consideration of the NICE appraisal of patisiran [9]. The costs themselves were sourced from a Delphi panel conducted by the manufacturer of patisiran. As the patisiran submission uses many more health states than this submission, the costs are given as a range; therefore the low cost end of the range was assumed to correspond to Coutinho Stage 1 whilst the high cost end of the range is equivalent to Stage 3. An interpolation of the two costs (Stage 1 and Stage 3, respectively) was applied to Stage 2 (the calculation of Stage 2 interpolation is shown on sheet 'DataStore' in the Excel model). As costs were presented in GBP per six months, the costs as presented have been converted to DKK using the Purchase Power Parities [24] and then adjusted to the four-weekly cycles used in this model.

In addition to recurrent costs, the model applies a one-off cost at the progression to Stage 2 and subsequently at progression to Stage 3 to cover the cost of acquiring aids etc. The cost was sourced from Faria *et al.* (2012) [8]. Faria *et al.* reviews a health economic model established to estimate UK cost of hATTR, transition resource use estimates were sourced from a survey among Swedish clinical experts. Faria *et al.* (2012) do not report HRU but only the UK cost levels. For the current model, the UK 2012 cost was converted to DKK using the 2012 purchasing power parity [24] and then inflated to 2019 year price levels using the Danish consumer prices index [25].

For both the health state cost and the progression cost, no information is available on the Delphi panels that were used as the source for the calculation of costs. Hence, it is not possible to define what resources are included in each cost category. The figures themselves have been validated by a UK advisory board of

clinical experts [10], which found that these costs were reflective of costs incurred by the NHS in the UK (equivalent to a regional cost perspective in Denmark). The sources and approach, as applied for the submitted evaluation, were applied in the Swedish HTA assessment of inotersen and transferability of the cost-levels was accepted. No validation specific to Denmark has been attempted.

In addition to the HRU costs in the absence of treatment, a multiplier is added to reduce HRU costs when the patient is receiving inotersen treatment. This is to reflect the expected significant reduction in HRU costs when the patient is on inotersen treatment within stage. This is because patients on inotersen, on average, progress more slowly even within the same disease stage as an equivalent BSC patient. This therefore indicates that the level of care they will require is less than an equivalent BSC patient, as it is known that care requirements and associated morbidity are strongly disease-progression dependent [16]. Additionally, the increased quality of life and improved health status demonstrated in the NEURO-TTR trial are likely to cause psychological benefits; patients on treatment believe that they are doing better so would not pursue the same level of care as patients on BSC. These arguments were validated at an advisory board of clinical experts in the UK [10] in which clinicians agreed that HRU would be lower in patients receiving inotersen compared to BSC. The level of this adjustment is set at 43% for stage 1 and stage 2 (where patients are treated with inotersen). This is based on publicly available documents produced for the NICE appraisal of patisiran [9]. The estimated reduction in cost (43%) itself was sourced from a Delphi panel conducted by the manufacturer of patisiran and available from the NICE documents [9], and this value has been applied to the inotersen submission to ensure consistency between the treatment states of the two models.

Table 11. List of disease stages and associated direct medical costs in the cost analysis

Disease stage	Value (inotersen)	Value (BSC)	Reference
Stage 1 per cycle (4-week)	203	356	UK health state cost [9] were converted to DKK using Purchasing Power Parities [24]
Stage 2 per cycle (4-week)	48,216	84,590	
Stage 3 per cycle (4-week)	125,482		
One-off cost Stage 2	20,447		Faria <i>et al.</i> [8] converted to DKK using 2012 Purchasing Power Parities [24] and inflated to 2017 price level using CPI [25].
One-off cost Stage 3	45,601		

CPI: Consumer Price index

2.5.4 Patient and carer cost

The UK based health state cost did not consider the informal care provided by carer. The study of carers for hATTR patients [11] collected data on the number of hours spend per day providing practical support by level of impairment of the patient (see section 1.2). The number of hours per day by disease stage was expressed in monetary using the average hourly wage in Denmark.[26]

Table 12 Calculation of informal cost by disease stage (DKK per cycle)

	Hours/day	Wage rate	Cost (4 week cycle)
Stage 1			
Stage 2			

Source. Carer Impact Study (unpublished)[11]

As with direct healthcare costs, a multiplier of 43% is applied to indirect costs when on inotersen. As before, this is justified on the grounds of both clinical plausibility (patients will on average be healthier when transitioning and therefore require fewer resources) and on the grounds of consistency with other submissions in the disease area.

In addition to carers time costs, patient time and travel cost associated with treatment monitoring was applied.

Visit	Units	Unit cost (DKK)	Source
Platelet count blood sample		116	Assumed 50% of ambulatory visit cost due to blood sample being taken closer to home/ job
Ambulatory visits		233	Calculated from assumptions below
Patient time spend (per visits)	45 minutes	179	Assumes 45 minutes time spend Unit cost based on DMC Instruction for unit cost[26]
Patient travel (per visit)	28 km	3.52	Distance and unit cost based on DMC Instruction for unit cost[26]

The carer costs and patient time and travel costs were included in the limited societal perspective analysis of the model as two separate cost elements.

2.5.5 Discounting

Net-present value of cost per patient is calculated using a discount rate of 4% *pro annum* for model years 1 to 35 and reduced to 3% *pro annum* from model year 36.[15]

2.6 Approach to sensitivity analysis

The following sensitivity analyses were conducted in the model:

- Deterministic one-way sensitivity analysis on all applicable parameters, using 5% variation.
- Scenario analyses were conducted to assess the impact of varying parametric distributions for mortality and discontinuation.

Values applied in the univariate sensitivity analysis is displayed in the Excel model (sheet 'One-Way Sensitivity Analysis').

3 Results

3.1 Base-case analysis

3.1.1 Net present cost per patient

Table 13 presents the long-term cost and outcomes estimates from the base case analysis.

The incremental cost of inotersen is DKK 2,769,380 in direct health cost and DKK 1,833,848 in societal cost (DKK [redacted] in societal cost but excluding carer cost).

Table 13 Long-term cost and outcomes (DKK)

	Inotersen	BSC	Incremental
Intervention cost			
Drug cost			
Treatment Monitoring			
Side-effects			
Total intervention cost			
Health state cost			
Total direct cost			
Patient time and travel cost			
Carer cost			
Societal cost			

Abbreviations: BSC: Best supportive Care

The predicted average number of years on inotersen treatment is [redacted] years. The net-present incremental cost per year on treatment is provided in Table 14. The incremental societal cost per patient year on treatment is [redacted] DKK.

Table 14 Net-present incremental cost per patient per year on treatment with inotersen (DKK)

Perspective	DKK per patient per year on treatment
Intervention cost	
Direct cost	
Societal cost	

3.1.2 Distribution of cost and life-year by health state

Table 15 shows the break-down of health state cost (and one-off transition cost) on health state. The incremental cost of the savings in health state cost is driven by a slight increase in the cost accrued while in Stage 1 and a substantial savings for patients in Stage 3.

Table 16 shows the time spend in each health state. The main impact of treatment is that patients will spend more time in Stage 1 and less of their remaining life--time in Stage 3.

Table 15 Total health state cost by disease stage (net present cost per patient (DKK))

Direct cost*	Inotersen	BSC	Incremental cost
Stage 1			
Stage 2			
Stage 3			
Total			
Cost of caregiver time			
Stage 1			

Stage 2	
Stage 3	
Total	

* Including one-off cost of transition into disease stage

Table 16 Remaining life-years by disease stage (undiscounted)

Stage	Inotersen	BSC	LYG
Stage 1			
Stage 2			
Stage 3			
All Stages			

Abbreviations: BSC Best Supportive Care; LYG Life-years gained

3.2 Sensitivity analysis results

3.2.1 One-way sensitivity analysis

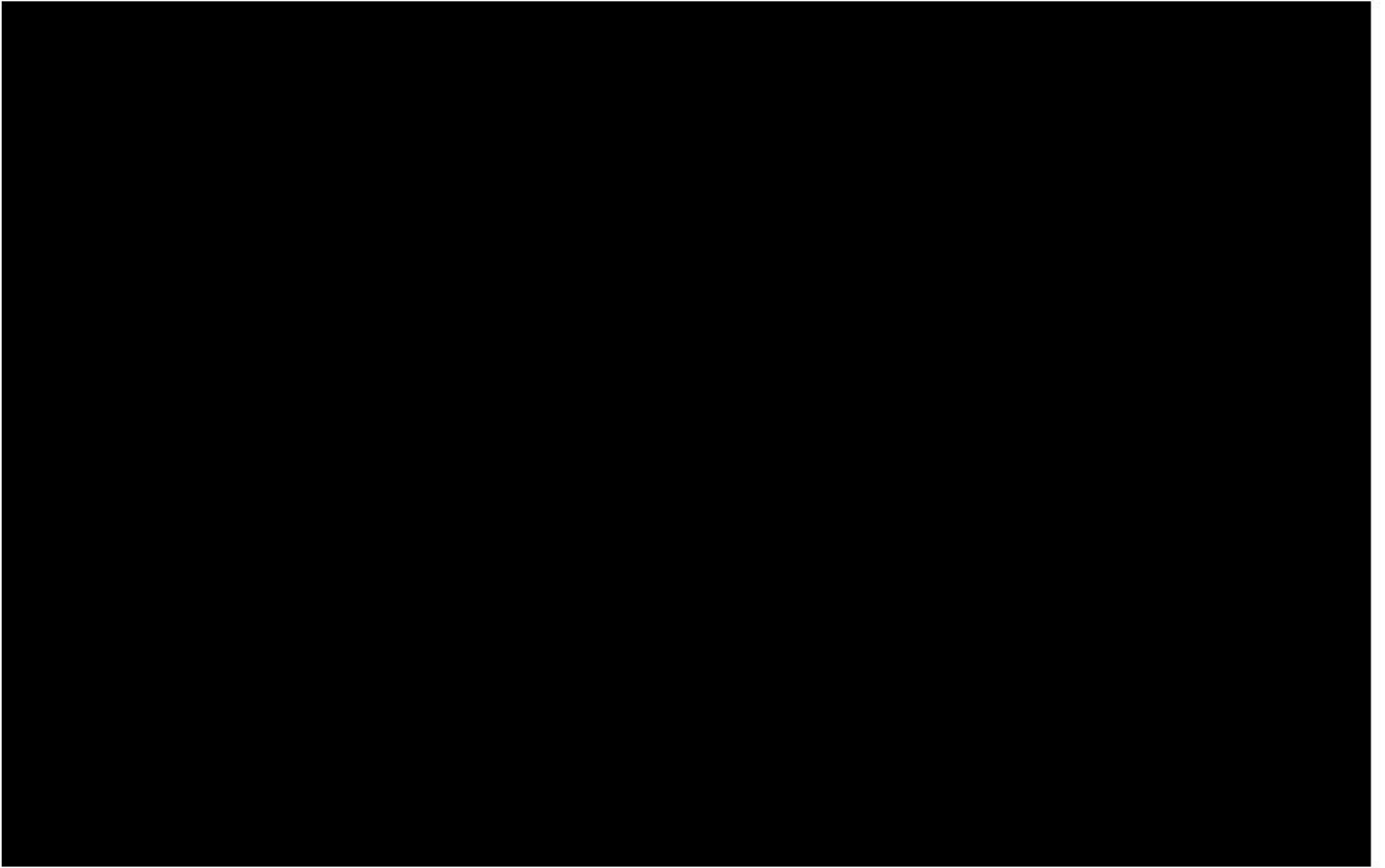
Table 17 shows the results for the top 15 most sensitive parameters from the one-way sensitivity analysis of incremental societal cost. The analysis is also available as an interactive routine in the Excel workbook and can be run with each of the cost-perspectives. In addition, Figure 9 demonstrates graphically the magnitudes of these effects in relation to the ICER. The variables less significant than these 15 contribute very little uncertainty to the results. The parameter with the highest impact on incremental cost is the compliance rate (varied from 86% to 100%). At 100% compliance, the incremental cost is [REDACTED] DKK/patient.

Table 17. One-way sensitivity analysis of incremental societal cost (DKK/ patient). 15 parameters with highest impact

Variable	Incremental cost (at min value)	Incremental cost (at max value)	Difference
Inotersen compliance rate			
Stage 3 Direct costs			
Tx effect HS			
Tx effect Carer			
Stage 3 Carer costs			
Discount rate: costs			
BSC transition probability from Stage 1 to 2			
Inotersen transition probability from Stage 2 to 1: Week 36+			
Inotersen transition probability from Stage 1 to 2: Week 36+			
BSC transition probability from Stage 2 to 3: Week 36+			
BSC transition probability from Stage 1 to 2: Week 36+			
BSC transition probability from Stage 2 to 3			
Stage 2 Direct costs			

Inotersen transition probability from Stage 1 to 2: Week 0 to 35	
BSC transition probability from Stage 2 to 1: Week 36+	

Abbreviations: BSC, best supportive care



3.2.2 Scenario analyses

Scenario analyses were conducted to assess alternate model settings and structural uncertainty of the model. Scenario analyses modelled and their corresponding net-present direct health costs are presented in Table 18.

Table 18. Scenario analyses results incremental societal cost (DKK/ patient)

Parameter	Base case	Scenario	Incremental cost
Base case			1,833,848
Discontinuation distribution	Exponential estimated from NEURO-TTR OLE study	Extension (Weibull)	
		Standard (Exponential)	
		Standard (Weibull)	
Survival distribution	Survival estimated from Sattianayagam <i>et al.</i> 2012 [17]	Excess mortality relative to general population	
		HR: 1.0	
		HR: 5.0	
		HR: 10.0	

Abbreviations: HR, Hazard ratio

The one-way sensitivity analysis demonstrates that the compliance rate is the most sensitive parameter. The incremental cost is also sensitive to changes in health state costs and the assumption on treatment effect on cost.

Scenario analyses demonstrated that the incremental is not sensitive to changing the treatment discontinuation distributions from an Exponential to Weibull or changing from data estimated from the NEURO-TTR OLE study to NEURO-TTR main study. In addition, the model is, to a low degree, sensitive to the survival model applied; the closer the survival of hATTR patients is to the general population survival, the lower the incremental cost. This is due to the fact that treatment with inotersen will allow patients to stay in the less severe health states for a longer period of time. The impact of this effect is larger, the lower the mortality.

The key drivers of cost are the compliance rate and the time-in-state HRU costs and carer cost. An important driver of the cost result is that inotersen prevents patients from entering the highly expensive Stage 3 state for much longer than BSC. This drives considerable savings for the Danish society.

Further sensitivity analysis related to long-term survival is presented in appendix 1.

4 Budget impact analysis

4.1 Method

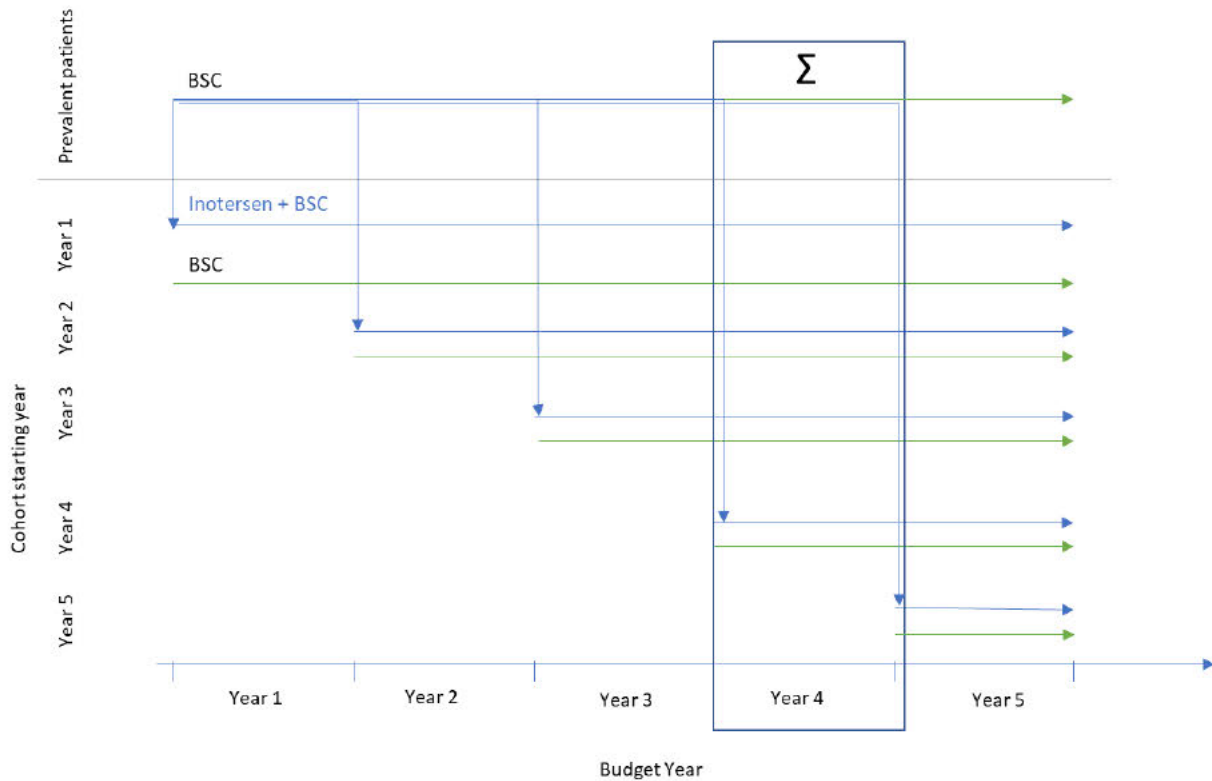
The impact of introducing inotersen as standard treatment in hATTR-PN was calculated using a 5-year budget impact model.

The model is illustrated in Figure 10. The population of eligible patients over the next five years consists of a group of prevalent patients and a group of patients that will become diagnosed and eligible for treatment each of the following years. In the scenario without inotersen, patients (prevalent and incident) will be treated with BSC. The regional cost per year is based on the cost-analysis prediction of undiscounted cost per year. Downstream regional cost will accrue until death and are estimating using the same long-term model as the net-present cost analysis reported above but in the budget impact analysis limited to up to year 5.

For simplicity, prevalent patients are assumed to start BSC treatment year 1. Prevalent patients switching to inotersen in one of the following years will accrue cost as in the inotersen + BSC arm of the cost-model and no longer accrue cost as in the BSC alone arm. Incident patient will accrue cost according to the cost-model from the year of starting and up to 5 years.

The budget impact in year X is captured as the sum in year X. Costs in the budget impact are not discounted and includes only total regional cost.

Figure 10 Illustration of budget impact model



4.2 Number of patients

According to the protocol from the Medicine Council, it is stated that there are three Danish patients with hATTR of a genotype known to be predominantly associated with PN. An additional 35 patients have been diagnosed with hATTR of genotypes predominantly associated with CM. Work is ongoing to explore how many of these patients have PN symptoms. Hence, there is great uncertainty as to the number of patients eligible for treatment with inotersen.

In the budget impact analysis, it is assumed that [redacted] patients will be offered treatment in year 1 and that the number of incident patients will be [redacted] each year in the coming five years. It is assumed that all incident patients will be treated with inotersen.

Table 19 shows the assumption of number of patients treated with inotersen +BSC and BSC alone, respectively. The table shows the accumulated number of patients who have started treatment and does not reflect that some patients may stop treatment with inotersen again within the five-year timeframe.

Table 19 Estimated number of patients

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Without recommendation					
BSC					
With recommendation					
Inotersen+BSC					
BSC					

Abbreviations: BSC best supportive care

4.3 Results

Base case

Table 20 shows the results of the base case budget impact analysis. Based on the assumption on number of eligible patients and the assumption that all eligible patients are treated with inotersen, the budget impact will be █ million DKK the first year and stabilize over the five years at a level of █ MDKK per year.

Table 20. Estimated budget impact (regional cost). Drug cost estimated at pharmacy purchasing prices

	Budget year				
	1	2	3	4	5
Scenario with Inotersen					
Scenario without Inotersen					
Budget impact					

Sensitivity analyses

If the number of incident patients are assumed to be █ per year over the next 5 years, the budget impact year 5 rises to █ DKK.

5 Conclusion

Inotersen is the first licensed medicine for the treatment of hATTR-PN to target the underlying cause of the disease (formation of TTR amyloid deposits) and provides a step-change in the management of hATTR-PN. As a result, inotersen has the potential to dramatically improve patients' lives via slowing, arresting or reversing disease progression [14], which has not been achievable before.

As a first-in-class treatment that targets the underlying cause of the disease and not just its symptoms, inotersen meets a high unmet medical need for patients with hATTR-PN. The inclusion of inotersen in the treatment paradigm for hATTR-PN patients has the potential to radically change the way the disease is treated and may allow patients to live a full and fulfilling life for longer.

The extrapolation of the NEURO-TTR findings using health economic modelling shows that inotersen, over a lifetime time-horizon and relative to best supportive care, has the potential to slow, arrest or reverse disease progression.

Patients in the model were of an average age of 59 years and entered the model split between Stage 1 disease (66%) and Stage 2 disease (34%) as per the NEURO-TTR study. Results from the long-term model show that inotersen leads to a reduction on healthcare resource utilisation (HRU) costs associated with slowing transitions to the (highly disabled state) Stage 3 disease.

The average incremental direct cost per patient year on treatment is █████ MDKK and the incremental societal cost █████ DKK per patient year on treatment. The regional budget impact is low (██████) reflecting the orphan disease status of hATTR-PN and low prevalence in Denmark.

6 References

1. Coutinho P, Silva A, Lima J, Barbosa A. Forty Years Of Experience With Type I Amyloid Neuropathy. Review Of 483 Cases. In: Glenner GG, e Costa PP, de Freitas AF, editors. *Amyloid and amyloidosis: proceedings of the Third International Symposium on Amyloidosis, Povoá de Varzim, Portugal, 23-28 September 1979. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88-98. 1980.*
2. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England journal of medicine.* 2018;379(1):22-31.
3. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology.* 2015;85(8).
4. Richard S, Lousada I, Low E. Amyloidosis Research Consortium UK. Burden of disease and perspectives on treatment: summary report from research with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) patients and carers. July 2018 (unpublished).
5. Ionis U. Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety. 2017.
6. Schmidt HH, Lin H, Agarwal S. Impact of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis on use of health care services: An analysis of the APOLLO study. 16th International Symposium on Amyloidosis, March 26-29, 2018, Kumamoto, Japan.
7. Inês M, Coelho T, Conceicao I, Borges M, Carvalho M, Costa J. Costs Associated With Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy Progression. *Value in Health.* 2017;20(9):A553-A4.
8. Faria. R, Walker S, Palmer S. Tafamidis for Transthyretin Familial Polyneuropathy (TTR-FAP): Evidence Review Group assessment of manufacturer submission produced by CRD/CHE Technology Assessment Group (Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics), University of York 2012, https://www.york.ac.uk/media/crd/Tafamidis%20ERG%20Report_CRD%20September%2013.pdf.
9. NICE. Patisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID1279]. Committee papers 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10014/documents/1>].
10. Akcea Therapeutics Ltd. Unpublished scientific engagement study. Akcea Therapeutics - data on file, 2018 November
11. Acaster Lloyd Consulting Ltd. Hereditary Transthyretin Amyloidosis Caregiver Impact Study (Akcea unpublished data on file). 2018 5th December 2018.

12. Berk JL, Lin H, Agarwal S, Merkel M, Gollob JA, Berger A, et al. Impact of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis on Daily Living and Work Productivity: Baseline Results from APOLLO. International Symposium on Amyloidosis. 26-29 March 2018.
13. Amyloidosis Research Consortium UK (ARC UK). Summary report from research with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) patients and carers. 2018 18 July 2018.
14. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. 2018;379(1):22-31.
15. Medicinrådet. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren. Version 1.5. 2020.
16. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care. 2017;23(7 Suppl):S107-S12.
17. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. Eur Heart J. 2012;33(9):1120-7.
18. Mickle K, Lasser KE, Hoch JS, Cipriano LE, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Patisiran and Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2019;25(1):10-5.
19. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, 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.
20. Briggs. A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 2006. Oxford University Press. 2006.
21. Brannagan TH, Waddington-Cruz M, Wang AK, Polydefkis M, Dyck PJ, Khella S, et al., editors. Long-Term Efficacy and Safety of Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: 2-Year Results From the NEURO-TTR Open-Label Extension Study. 2nd European Meeting for ATTR Amyloidosis; 2019 September 1-3; Berlin.
22. Guidance NDSU. TSD 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2013.
23. Ionis/ Akcea. CSR. A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTR Study). Data on file. 2017 October.
24. OECD. Purchasing Power Parities (PPP) 2020 [March 13]. Available from: <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm>.
25. Statistics Denmark. Konsumentprisindex tabel PRIS112 (årgennemsnit) 2020 [March 13]. Available from: <http://www.statistikbanken.dk>.
26. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. Version 1.3. 2020.

Appendix 1. Alternative mortality models

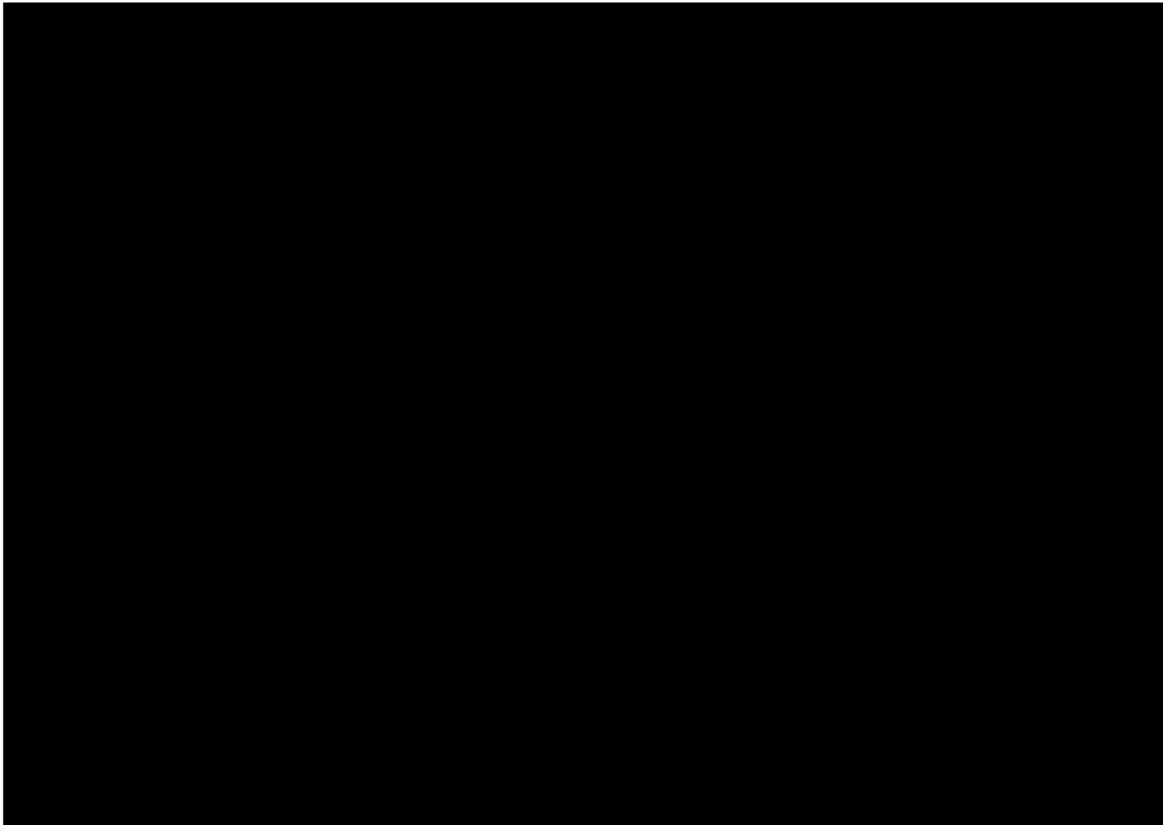
Clarification of mortality model

Transition to the 'dead' health state can occur from all health states. All patients in all PN stages - and independent of treatment - will run the same risk of death in any given cycle.

Mortality risk was sourced from Sattianayagam et al. 2012 using data on overall survival from time of diagnosis in 52 non-V30M patients who did not receive liver transplantation, and data from 26 non-transplanted V30M patients. No further information on treatment (apart from not having had liver transplantation) is available in the publication. Patients were observed from 1992 to 2009. In this period no approved treatments for hATTR-PN was available.

Non-V30m mortality

Upon request from the Danish Medicines Council, Akcea have remodeled the survival for non-V30M patients, based on an ad hoc break point at 5 years. The amount of data available for patients surviving more than 5 years is sparse. For that reason, a pragmatic approach was adopted. Survival up to year [REDACTED] is assumed to follow the KM. [REDACTED]. Survival from that point is calculated from the hazard rate from point [REDACTED]. The hazard rate was assumed to be constant from [REDACTED] years (i.e. an exponential survival function). The resulting survival curve is shown in figure 1 as 'KM/Exp' model.



For obvious reasons, the KM/Exp model will fit the observed data better.

The overall life expectancy (in the total population of V30M and non-V30M patients) decreases from [redacted] years to [redacted] years.

The incremental societal cost increases slightly from 1,833,848 DKK/ patient to 1,919,498 DKK/patient, while the direct intervention cost decreases slightly from [redacted] DKK/patient to [redacted] DKK/patient.

Treatment-specific mortality

In the model base case, it is assumed that patients in any PN-stage and independent of treatment will have the same mortality risk. As seen from the submitted clinical dossier, it is still too early to estimate a treatment effect on mortality; this was also concluded in the recent Medicine Council Assessment of patisiran in the same patient population.

However, the evidence suggests that inotersen will enable patient to remain in stage 1 and stage 2 for a longer period of time.

In order to provide a sensitivity analysis of the potential impact of such an effect the following hypothesis generating analysis was done.

- The life-expectancy generated in the base-case (BSC) arm and based on Sattianayagam et al. 2012 is used as the reference point.
- It was assumed that PN-stage 1 and stage 2 patients have the same excess mortality compared to the general population but that the stage 3 patients [REDACTED].
- The model was then calibrated to predict the same BSC life-expectancy as the base case model using Excel Goal Seek on the Stage 1/ stage 2 mortality.

In the scenario analysis, the overall life-expectancy increase by [REDACTED] years in patients treated with inotersen treated patients compared to patients on BSC. The impact on the incremental social cost increases to 2,722,521 DKK/patient while the intervention cost increases by [REDACTED]_DKK/patients.

Modelling an indirect treatment on mortality will have a small impact on intervention cost but is likely to lower the expected time in the most costly health state (stage 3) and thereby increase the overall societal cost. Therefore, the higher the indirect effect on mortality, the higher the incremental cost of treatment is likely to be.

Medicinrådets protokol for vurdering af inotersen 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	70378
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, 27. 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	Inotersen	8
5	Kliniske spørgsmål	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1	8
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 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Tegsedi
Generisk navn	Inotersen
Firma	Akcea Therapeutics Ireland Limited
ATC-kode	N07XX15
Virkningsmekanisme	Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl (2'-MOE) phosphorothioat-antisense-oligonukleotid (ASO) hæmmer af produktionen af humant transthyretin (TTR). Den selektive binding af inotersen til TTR budbringer-RNA (mRNA) forårsager nedbrydning af både mutant og vildtype- (normal) TTR mRNA. Dette forhindrer syntesen af TTR-protein i leveren, hvilket medfører signifikante fald i de niveauer af muteret og vildtype-TTR-protein, der udskilles af leveren og ind i kredsløbet.
Administration/dosis	Den anbefalede dosis er 284 mg inotersen som subkutan injektion. Doserne skal administreres én gang om ugen. Af hensyn til doseringens kontinuitet skal patienterne instrueres i at tage injektionen på den samme dag hver uge.
Godkendt EMA-indikation	Tegsedi er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med hereditær transthyretin amyloidose (hATTR)

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 inotersen som mulig standardbehandling af patienter med hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR-amyloidose) 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 inotersen modtaget den 30. september 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af inotersen sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem inotersen 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) amyloidose), som kun er kendt for at påvirke hjertet. Den arvelige form for transthyretinmedieret amyloidose er yderst sjælden i Danmark, mens den ikkearvelige form, som især ses hos ældre mennesker, er hyppigere forekommende, og kan for 75-90-årige være til stede i op mod ~20.000 patienter.

Denne 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 (et lægemiddel til samme indikation) 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. ■■■■■ har p.Val50Met (også kaldet Val30Met) og ■■■■■ p.Gly73Ala (også kaldet Gly53Ala)-mutation, og sygdommen manifesterer sig ved disse mutationer med perifer polyneuropati og autonom dysfunktion. I alt 35 patienter fra ■■■■■ 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 ■■■■■ 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 inotersen. 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].

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

4.3 Inotersen

Inotersen er indiceret til behandling af polyneuropati stadie 1 eller stadie 2 hos voksne patienter med hereditær transthyretin amyloidose (hATTR). Inotersen er godkendt af EMA i 2018. Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl phosphorothioat-antisense-oligonukleotid, der hæmmer produktionen af humant transthyretin (TTR). Den selektive binding af inotersen til TTR budbringer-RNA (mRNA) forårsager nedbrydning af både mutant og vildtype- (normal) TTR mRNA. Dette forhindrer syntesen af TTR-protein i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i blodet. Inotersen forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [8].

Dosering

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

5 Kliniske spørgsmål

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

Da patisiran og tafamidis også vurderes af Medicinrådet sideløbende med vurderingen af inotersen, 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 inotersen 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

Inotersen 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 punktestimater 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.

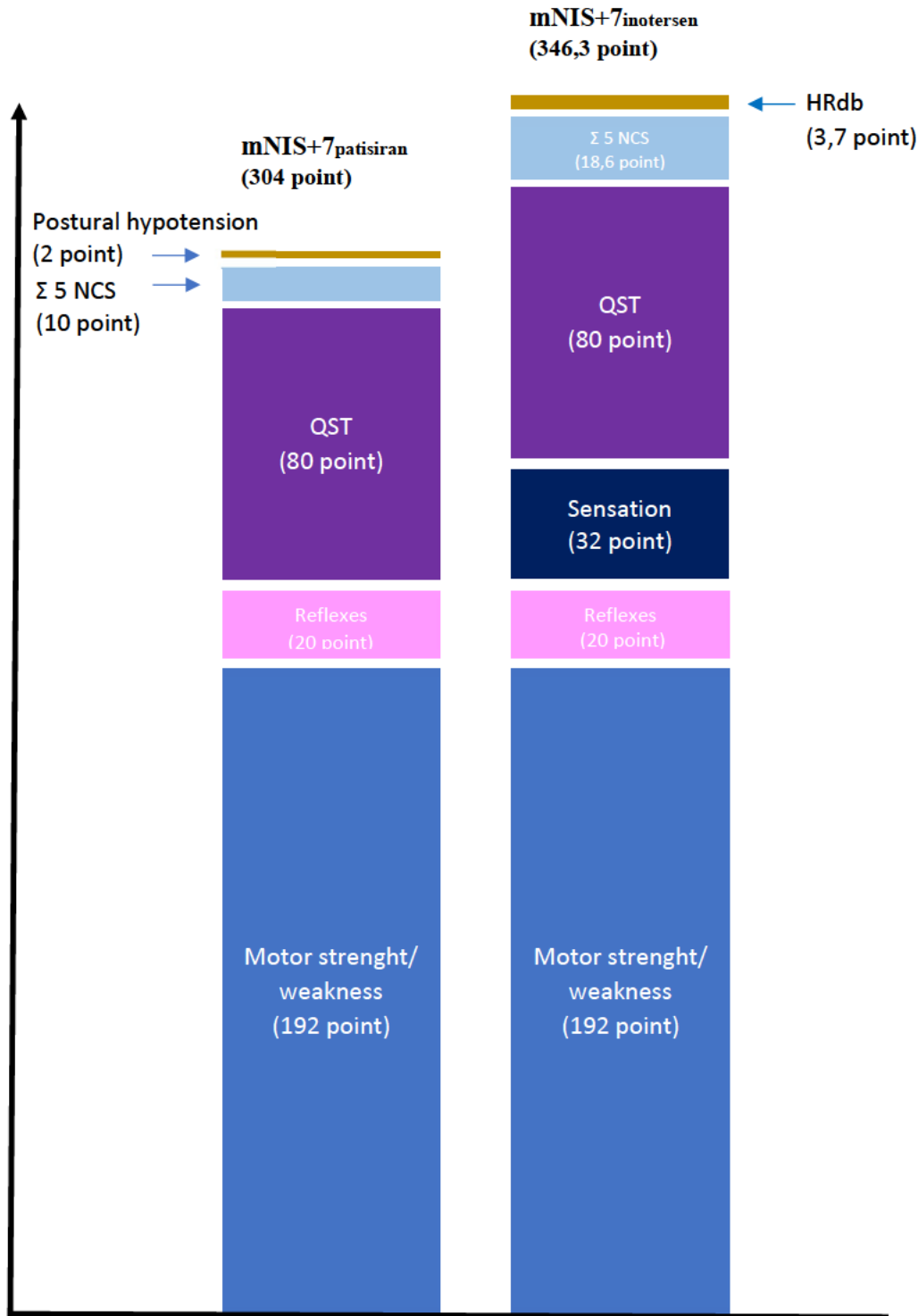
De neurologiske funktioner, der ønskes undersøgt, spænder bredt og inkluderer blandt andet:

- 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 kompositscorer, 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 placebogrupe 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).

Søgestrengene til inotersen:

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	"Inotersen" [Supplementary Concept]	Søgetermer for interventionen
#5	inotersen[tiab] OR tegsedi[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	(inotersen OR tegsedi):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 studierne 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 standardafvigelse 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 syntesemetode (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 inotersen 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 hypotesegenerende.

9 Referencer

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

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

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

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende transthyretin amyloidose

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

Medicinrådets sekretariat

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

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

11 Versionslog

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

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

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

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

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

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

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