

Sammenligning af patisiran, inotersen og tafamidis til arvelig transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) med polyneuropati

Medicinrådet har vurderet patisiran, inotersen og tafamidis sammenlignet med placebo (ingen behandling) til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati. Medicinrådet ønskede i den forbindelse en sammenligning af de tre lægemidler.

Medicinrådet har vurderet følgende:

- Patisiran – stor merværdi
- Inotersen – merværdi af ukendt størrelse – formentlig lille
- Tafamidis – kan ikke kategoriseres jf. Medicinrådets kategorier. Baseret på en klinisk vurdering af lægemidlet vurderer Medicinrådet, at tafamidis er et bedre behandlingsalternativ end ingen behandling, fordi tafamidis kan forsinke sygdomsprogression for nogle patienter og samtidig har en mild og håndterbar bivirkningsprofil.

Medicinrådets vurderinger findes på Medicinrådets hjemmeside under de respektive lægemidler.

Fagudvalgets vurdering af mulighed for kvantitativ sammenligning baseret på statistisk analyse

Fagudvalget har i forbindelse med vurdering af de tre lægemidler i Medicinrådets proces for nye lægemidler gennemgået de studier (inkl. extensionfaserne), som ligger til grund for godkendelse af de tre lægemidler, som er beskrevet i EMAs EPAR for de tre lægemidler [1–3].

Fagudvalget vurderer, at der er for store forskelle mellem studiepopulationerne og de rapporterede effektmål i de tre studier til at retfærdiggøre en kvantitativ sammenligning af lægemidlerne.

De mest betydende forskelle er:

- Sygdomsstadie: Fx-005 (tafamidis) inkluderer kun patienter med polyneuropati i stadie 1. NEURO-TTR (inotersen) og APOLLO (patisiran) inkluderer patienter med polyneuropati stadie 1 og 2, men fordelingen mellem de to grupper er forskellige (APOLLO: 46 % vs. 54 %; NEURO-TTR: 67 % vs. 33 %). Variation i sygdomsstadie kan have betydning for, hvordan og hvor hurtigt sygdommen progredierer hen over de 15-18 måneder, som er opfølgningstiden i studierne. Dette kan især føre til forskelle i sammenligning med placebo, hvor placebogruppen afspejler den naturlige progression af sygdommen. Fagudvalget vurderer, at forskelle i sygdomsstadie har stor risiko for at føre til skævvridning af resultater, hvis lægemidlerne sammenlignes.
- Genetiske mutationer: Fx-005 inkluderer kun patienter med Val30Met-mutation. NEURO-TTR og APOLLO inkluderer V30M (52 % og 43 %) samt et spektrum af andre mutationer. Variation i mutationer kan ligeledes have betydning for, hvordan og hvor hurtigt sygdommen progredierer hen over 15-18 måneder. Dette kan især føre til forskelle i sammenligning med placebo, hvor placebogruppen afspejler den naturlige progression af sygdommen. Fagudvalget vurderer, at forskelle i mutationer har stor risiko for at føre til skævvridning af resultater, hvis lægemidlerne sammenlignes.
- Tidligere behandling: Da tafamidis er første godkendte lægemiddel, har patienter i Fx-005 ikke modtaget tidligere behandling. I NEURO-TTR og APOLLO har en omkring halvdelen af patienterne (58 % og 53 %) tidligere modtaget

TTR-tetramer-stabiliserende behandling i form af tafamidis og diflunisal (diflunisal er godkendt af FDA).

Fagudvalget vurderer, at forskelle i tidligere behandling kan føre til skævvridning af resultater, hvis lægemidlerne sammenlignes.

- Alder og køn: Patienter i Fx-005 var ~20 år yngre, og der var 20-30 % flere kvinder end i APOLLO og NEURO-TTR.
- Effektmål:
 - Neurologisk funktion er målt med forskellige værktøjer (mNIS+7 i APOLLO, mNIS+7_{lonis} i NEURO-TTR og NIS-LL i Fx-005).
 - mBMI er ikke rapporteret i NEURO-TTR.
 - Norfolk-QoL-DN er målt i alle studier, men skalaen er lidt anderledes for NEURO-TTR og APOLLO sammenlignet med Fx-005.
 - Data for uønskede hændelser er sammenligneligt på tværs af de tre studier.

Forskelle i den måde de enkelte effektmål (undtaget uønskede hændelser) er opgjort på betyder, at de ikke enkelt kan sammenlignes ved statistisk analyse.

I et nyligt publiceret studie af Samjoo et al. vurderes det, at studier på de tre lægemidler er for heterogene til at retfærdiggøre en netværksmetaanalyse [4]. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets vurdering. Studiet er sponsoreret af Pfizer Inc., som markedsfører tafamidis.

I to andre publicerede studier har forfatterne valgt at lave indirekte statistiske sammenligninger til trods for ovenstående forskelligheder [5,6]. Resultaterne fra disse studier refereres herunder. Ved en indirekte sammenligning fandt Gorevic et al., at patisiran havde større effekt på neurologisk funktion og livskvalitet sammenlignet med inotersen [5]. Data blev analyseret ved en *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse for at tage højde for forskelle i populationer. Ved en anden indirekte sammenligning fandt Planté-Bordeneuve et al., at patisiran havde større effekt på neurologisk funktion og livskvalitet sammenlignet med tafamidis [6]. Data blev analyseret ved en simpel Buchers metode, der ikke tager højde for eventuelle forskelle mellem populationer. Analyserne blev foretaget på en subpopulation af APOLLO med stadie 1-sygdom og undergrupper heraf i et forsøg på at gøre de to populationer mest muligt sammenlignelige. Begge disse studier er sponsoreret af Alnylam, som markedsfører patisiran.

Fagudvalgets kvalitative gennemgang og sammenstilling

Effektivitet

Effekten af de tre lægemidler er undersøgt i tre dobbeltblindede studier med placebo, som komparator i voksne patienter (APOLLO (patisiran) [7], NEURO-TTR (inotersen) [8] og Fx-005 (tafamidis) [9]). For alle tre studier er der efterfølgende open label extensionfaser.

Alle tre lægemidler kan reducere sygdomsprogressionen for en andel af patienterne.

Data fra studier af patisiran viser, at den gennemsnitlige sygdomsprogression kan forhindres med patisiran, og at både den neurologiske funktion og livskvalitet i gennemsnit forbedres relativt til udgangspunktet ved baseline. Effekten af patisiran er overbevisende, og bivirkningsprofilen er håndterbar [2]. Der er effekt både i behandlingsnaive patienter og patienter, som tidligere har fået TTR-tetramer-stabiliserende behandling i form af tafamidis og diflunisal. Tafamidis er undersøgt med randomiseret design i val30met-patienter. I disse patienter ses en forsinkelse af sygdomsprogressionen og bevaring af livskvalitet, men ikke at gennemsnitlig sygdomsprogression helt kan forhindres over en længere årrække. I non-val30met-patienter ses en forsinkelse af sygdomsprogression i omkring 6-12 måneder efter opstart med tafamidis, men herefter ses sygdomsprogression, og effektiviteten overfor ingen behandling kan ikke vurderes, da der mangler en kontrolarm i studiet. Tafamidis har en mild bivirkningsprofil [3].

Inotersen har også vist sig at kunne reducere sygdomsprogression og bevare livskvalitet, men gennemsnitlig sygdomsprogression kan ikke helt forhindres over tid. Effektiviteten kompromitteres herudover af, at der er bivirkninger, som medfører, at flere patienter ophører behandlingen [1]. Der er effekt både i behandlingsnaive patienter og patienter, som tidligere har fået TTR-tetramer-stabiliserende behandling i form af tafamidis og diflunisal.

Bivirkninger

Fagudvalget har med baggrund i EMAs produktresuméer (SmPC) vurderet eventuelle forskelle i bivirkninger og forsigtighedsregler ved anvendelse af de tre lægemidler [10–12].

	Patisiran	Inotersen	Tafamidis
Bivirkninger	- Præmedicinering bivirkninger ved især kortikosteroider - Infusionsrelaterede reaktioner - risiko for vitamin A- mangel	- Trombocytopeni - Glomerulonefritis/forringelse af nyrefunktionen - risiko for vitamin A-mangel	- Milde til moderate bivirkninger. - Ingen alvorlige bivirkninger.

EMAs produktresuméer sammenfatter følgende omkring sikkerhedsprofilerne [10–12]:

Patisiran: De hyppigst rapporterede bivirkninger rapporteret hos de behandlede patienter var perifert ødem (29,7 %) og infusionsrelaterede reaktioner (18,9 %). Den eneste bivirkning, som resulterede i seponering, var en infusionsrelateret reaktion (0,7 %).

Inotersen: 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 trombocytaltal (10,7 %). Der var hyppige reaktioner på indstiksstedet, 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 %).

Tafamidis: De samlede kliniske data stammer fra 127 patienter med hATTR med polyneuropati, som fik 20 mg tafamidismeglumin dagligt i gennemsnitligt 538 dage (fra 15-994 dage). Der er få bivirkninger, og sværhedsgraden af bivirkningerne er generelt milde til moderate. Bivirkningerne bestod hovedsageligt af infektioner (herunder urinvejsinfektion), diarré, øvre mavesmerter, hovedpine, smerter i ekstremiteterne og opkastning.

Andre forhold

Der er betydende forskelle i administrationsformen for de tre lægemidler. Tafamidis gives oralt én gang dagligt, og administration er derfor forbundet med minimale gener for patienten. Inotersen administreres subkutant én gang om ugen og kan administreres af patienten selv hjemmefra efter oplæring. Patisiran administreres intravenøst på hospital én gang hver 3. uge. Administrationen kræver præmedicinering [11].

Ved behandling med inotersen skal der foretages følgende ekstra kontroller [10]:

- Trombocytaltal bør monitoreres hver 2. uge under behandling med inotersen og i 8 uger efter seponering af behandlingen.
- Leverenzymen bør måles 4 måneder efter initiering af behandling med inotersen og derefter årligt eller hyppigere, alt efter klinisk behov, så eventuelle tilfælde af nedsat leverfunktion kan opdages.
- Urinprotein/creatinin-ratio og glomerulær filtrationshastighed (eGFR) bør monitoreres hver 3. måned eller oftere efter klinisk behov under behandling med inotersen og i 8 uger efter seponering af behandlingen.

Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er mulighed for at lave en kvantitativ sammenligning af effekten for de tre lægemidler. Alle tre lægemidler har vist sig effektive i forhold til at forsinke sygdomsprogression og bevare livskvalitet. For alle tre lægemidler vil der være patienter, der ikke har gavn af behandling enten grundet manglende effekt eller betydende bivirkninger. Det vil derfor være relevant med mere end ét behandlingsalternativ.

Det er fagudvalgets vurdering, at ud af de tre lægemidler er patisiran mest effektivt til at reducere sygdomsprogression og bevare livskvaliteten. Ved patisiran ses nogle bivirkninger (primært infusionsrelaterede), og patisiran er intravenøs behandling, der skal gives hver 3. uge og kræver derfor administration på hospital. Inotersen kan forsinke sygdomsprogressionen. Der er betydende alvorlige bivirkninger ved inotersen, som kræver udvidet monitorering af patienterne gennem hele behandlingsforløbet. En større del af patienterne i inotersen-behandling frafalder behandling eller dosisjusteres, hvilket tyder på, at en del af bivirkningerne ikke tolereres eller er så alvorlige, at de må føre til nedtrapning/seponering af lægemidlet. Tafamidis er virksomt til at forsinke sygdomsprogression for nogle patienter. Fordelene ved tafamidis er, at det er en oral behandling med få bivirkninger, hvilket er forbundet med få gener for patienten.

Fagudvalget vurderer, at det kan være hensigtsmæssigt at forsøge behandling med tafamidis i første omgang. Nogle patienter har tilstrækkelig effekt af tafamidis, hvor sygdomsprogressionen forhindres i en årrække, samtidig med at tafamidis medfører få bivirkninger og stort set ingen påvirkning af patientens dagligdag med det perorale indtag. Der er derfor klinisk rationale for først at opstarte nye patienter med tafamidis. Hvis/når der opstår kliniske tegn på sygdomsforværring, bør patienten skifte til et andet præparat, hvoraf patisiran bør være 1. valg. Fagudvalget foretrækker patisiran over inotersen grundet bedre effektivitet og færre bivirkninger. Kriterier for opstart og seponering (behandlingsophør) kan læses på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingerne af lægemidlerne.

Denne sammenligning er baseret på fagudvalgets kliniske sammenligning af de tre lægemidler, og såfremt vurderingen følges, bør det ske under hensyntagen til, hvilke lægemidler Medicinrådet har anbefalet som mulig standardbehandling.

Referencer

1. European Medicines Agency (EMA). Tegsedi: EPAR - public assessment report. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Onpattro: EPAR - public assessment report. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). Vyndaqel: EPAR - public assessment report. 2011.
4. Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2020;1–10.
5. Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;1–9.
6. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(4):473–81.
7. 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.
8. 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.
9. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012;79(8):785–92.
10. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Tegsedi. 2018.
11. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Onpattro. 2018.
12. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Vyndaqel. 2011.