

Medicinrådets vurdering vedrørende tafamidis til behandling af arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1



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 bliver sammenfattet 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.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	98863
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	8
3.1	Arvelig transthyretinmedieret amyloidose	8
3.1.1	Symptomer	9
3.1.2	Stadieinddeling	9
3.1.3	hATTR i Danmark	10
3.1.4	Diagnosticering	10
3.2	Tafamidis.....	11
3.3	Nuværende behandling	11
4.	Metode.....	12
5.	Resultater	12
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	12
5.1.1	Litteratur	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet	18
5.1.4	Effektestimater og kategorier	18
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	28
6.	Andre overvejelser	28
6.1	Kardiomyopati.....	28
6.2	Opstart og seponering	28
6.2.1	Opstart	28
6.2.2	Seponering	29
6.3	Sammenligning af eksisterende lægemidler	29
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	30
8.	Referencer	31
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	32
10.	Versionslog	34
11.	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	35
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	35
11.2	GRADE	36



12. Bilag 2 Opfølgning og undersøgelser foretaget på patienter med hATTR i dansk klinisk praksis	38
13. Bilag 3: Litteratursøgning.....	39
13.1 Søgeprotokol.....	39
13.2 Søgeresultater.....	40
13.3 Flowdiagram for litteraturudvælgelse	41

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

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



1. Medicinrådets konklusion

Medicirådet vurderer, at den samlede værdi af tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 ikke kan kategoriseres jf. Medicinrådets kategorier. Baseret på en klinisk vurdering af lægemidlet, vurderer Medicinrådet vurderer, at tafamidis er et bedre behandlingsalternativ end placebo (ingen behandling), fordi tafamidis kan forsinke sygdomsprogression for nogle patienter og samtidig har en mild og håndterbar bivirkningsprofil.

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.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.



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>
EE:	<i>Efficacy evaluable</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
Gly:	Glycin
GRADE:	System til at vurdere 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:	Leucin
mBMI:	Modificeret BMI
Met:	Methionin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mNIS:	modified Neurological Impairment Scale
mRNA:	messenger RNA (ribonucleic acid)
NCS:	Nerveledningsundersøgelse
NIS-LL:	<i>Neurological Impairment Scale Lower limb</i>
Norfolk-QoL-DN:	Norfolk - Quality of Life - Diabetic Neuropathy
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
R-ODS:	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>
RR:	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTR:	Transthyretin
Val:	Valin
VDT:	Vibrationsdetekteringstærse



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af tafamidis til behandling af transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet af egen drift har besluttet at vurdere lægemidlet. Beslutningen blev truffet den 23. oktober 2019.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af tafamidis 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 retinolbindingsprotein 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 hereditær transthyretinmedieret amyloidose (hATTR) med polyneuropati, og en anden type der hyppigst rammer hjertet og medfører kardiomyopati, herunder forstørret hjerte og hjertesvigt, også kaldet hATTR med kardiomyopati. 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]

3.1.1 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 ledeskader 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 fordøjelseskanalens nerver ses malnutrition. Den autonome dysfunktion er korreleret med øget morbiditet og mortalitet. Motorisk påvirkning (påvirkning af store nervefibre) kan medføre tab af muskelkraft i arme og ben, som medfører nedsat gangfunktion og reduceret evne til at klare daglige aktiviteter.

Amyloidaflejringer i hjertet fører til fortykkelse af ventrikelvæggen 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.

3.1.2 Stadietinddeling

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].



3.1.3 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 samtidig har tegn på neurogen autonom dysfunktion (N = 100), vil i protokolleret forsøg blive gentestet for hATTR TTR-FAP. 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 polyneuropati- patienter i [REDACTED] og hvor mange med p.Leu131Met-mutationen, der har neurologiske symptomer svarende til FAP-stadie 1 eller 2. Fagudvalget vurderer, at nuværende patienter med Leu131Met-mutationen vil blive udredt for 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.

3.1.4 Diagnosticering

Diagnosen hATTR-amyloidose stilles på baggrund af DNA-analyse, der viser mutation i TTR-genet. Grundet nedsat penetrans er en positiv gentest ikke ensbetydende med aktiv behandlingskrævende sygdom. Patienter følges på specialafdeling af neurologer for en vurdering af, om patienten har aktiv sygdom. Der laves ved denne vurdering undersøgelser til påvisning af småfiberpolyneuropati, storfiberpolyneuropati og generaliseret autonom dysfunktion. Hermed kan den behandlende læge opfange en evt. udvikling i neuropatien. Når der er aktiv sygdom, kan lægen evt. opstarte behandling. Aktiv sygdom defineres ved karakteristiske kliniske symptomer på hATTR, som beskrevet i afsnittet *symptomer* ovenfor, samt fund af amyloidaflejringer i hudbiopsi, fedtaspirat eller hjertebiopsi. Ved verificerede amyloidaflejringer ved 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid skintigrafi skal man kunne udelukke primær systemisk amyloidose [4]. Småfiberpolyneuropati diagnosticeres ved kliniske symptomer på længdefafhængig 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 2 for en beskrivelse af hvordan patienter med hATTR bliver fulgt i dansk klinisk praksis).

3.2 Tafamidis

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 [6].

Tafamidis administreres oralt i en blød kapsel 1 gang dagligt. Hver bløde kapsel indeholder 20 mg mikroniseret tafamidismeglumin svarende til 12,2 mg tafamidis.

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 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 [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 [8–10]. 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.

Patisiran er indiceret til behandling af hATTR hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2. Patisiran er godkendt af EMA i 2018. Patisiran er en dobbeltstrenget lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' 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]. Patisiran er anbefalet af Medicinrådet. 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 og behandles af Medicinrådet sideløbende med denne vurdering af tafamidis. Inotersen er en 2'-O-2-methoxyethyl phosphorothioat-antisense-oligonukleotid, der hæmmer produktionen af humant transthyretin (TTR). Inotersen hæmmer ekspressionen af TTR på mRNA-niveau, hvilket resulterer i en reduktion af TTR-protein i blodet. Inotersen forventes derved at kunne bremse udviklingen af sygdommen [11]. Medicinrådet har endnu ikke taget stilling til anbefaling af inotersen.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende tafamidis til hereditær transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Sekretariatet har lavet en litteratursøgning og udvalgt 4 studier med data publiceret i 7 fuldtekstartikler, se bilag 3.

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som er anvendt.

**Tabel 1** Oversigt over studier

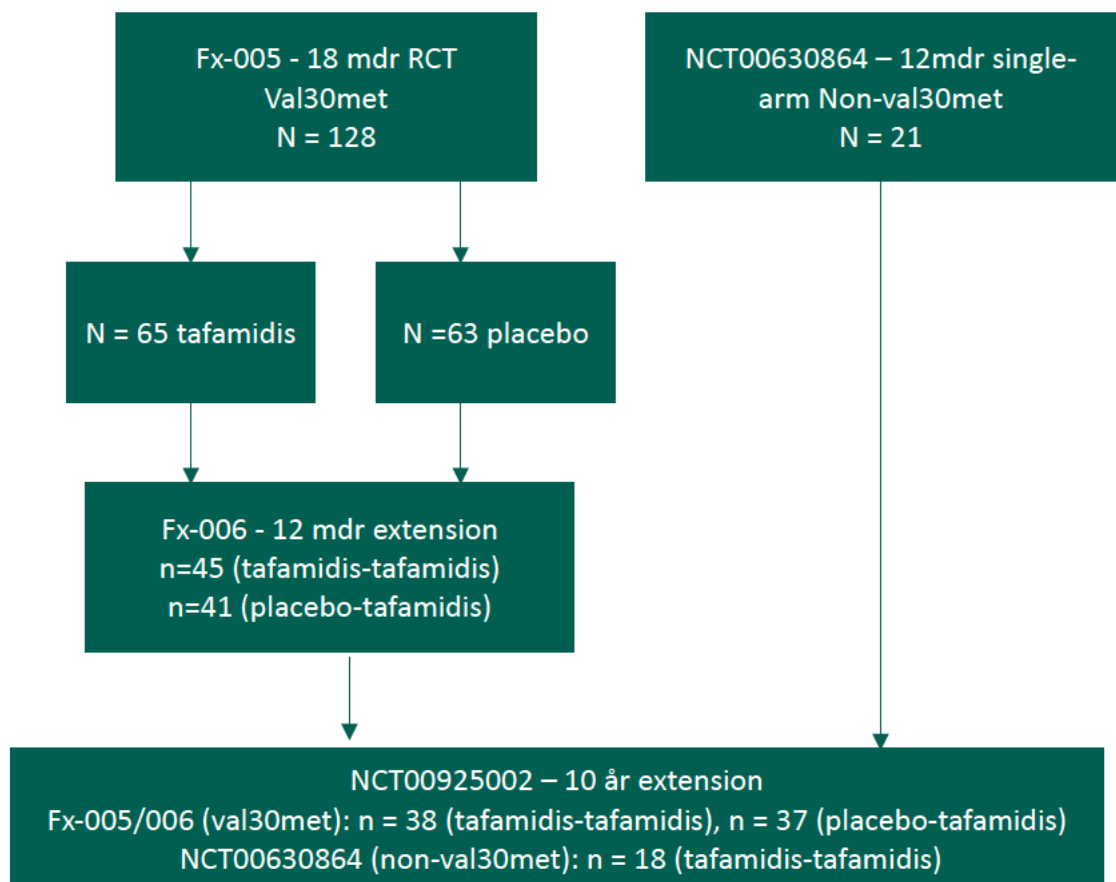
Studienavn /NCT	Population	Intervention	Komparator	Reference	Rapporterede effekt mål
Fx-005	Val30Met	Tafamidis	placebo	Coelho et al. Neurology. (2012) 79:785-92 [12]	NIS-LL, +7, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser
Fx-006	Val30Met	Tafamidis	placebo	Coelho et al. J Neurol. (2013) 260:2802-14 [13]	NIS-LL, +7, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser
NCT00630864	Non-val30met	Tafamidis	Ingen	Merlini et al. J. of Cardiovasc. Trans. Res. (2013) 6:1011–1020 [14]	NIS-LL, +7, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser (TTR-stabilisering)
Fx-005 (NCT00409175)Fx-006 (NCT00791492)	Val30Met	Tafamidis	Placebo	Suhr et al. Neurol Ther (2014) 3:101–112 [15]	mBMI BMI
Fx-005 ekstra analyser	Val30Met	Tafamidis	placebo	Keohane et al. Amyloid, (2017) 24:1,30-36 [16]	Ekstra analyser af NIS-LL, +7, mBMI og Norfolk-QoL
NCT00925002 samlet 10 års extension af fx-005 (og fx-006) NCT00630864	Val30Met og nonval30Met	Tafamidis	Placebo eller ingen komparator	Barroso et al. Amyloid (2017), 24:3, 194-204 [17]	NIS-LL, Norfolk-QoL-DN, mBMI og uønskede hændelser
NCT00925002 samlet 10 års extension af fx-005 (og fx-006) NCT00630864	Val30Met	Tafamidis	Placebo	Merlini et al. Neurol Ther (2020) 9:101-115 [18]	Overlevelse (8,5 år)



Tafamidis er undersøgt i et placebokontrolleret randomiseret studie med Val30Met-patienter (Fx-005) samt et open label enkeltarmsstudie med non-Val30Met-patienter (NCT00630864) efterfulgt af extensionfaser for begge disse studier. Fagudvalget vurderer, at NCT00630864 er relevant at have med, fordi det giver information om effekt og bivirkninger hos non-Val30Met-patienter, som også er de patienter, der kendes i Danmark. Resultater fra NCT00630864 og dennes extensionfase præsenteres separat efter gennemgangen af de udvalgte effektmål.

Patienter, som fortsat var i behandling fra Fx-005, Fx-006 og NCT00630864, er herefter samlet i NCT00925002, som er et 10-årigt open-label extensionstudie.

Nedenfor ses oversigt over studie og patientflow.





Fx-005 og efterfølgende extensionfaser

Data fra Fx-005 er beskrevet i Coelho et al., 2012, Keohane et al., 2012, og Suhr et al., 2014 [12,15,16].

Fx-005 er et fase-IIb RCT-studie i 128 patienter. Studiet inkluderer voksne patienter med dokumenteret Val30Met-mutation og symptomatisk transthyretinmedieret amyloidose bekræftet ved biopsi. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten 20 mg tafamidis eller placebo.

Fx005-studiet består patienter med val30Met-mutation. Alderen er gennemsnitligt 39 år, og patienterne har haft symptomer i median ~ 2 år. Alle patienter har symptomer svarende til FAP stadie 1, som er det tidligste sygdomsstadie, hvor patienten fortsat er gående uden hjælpemidler [12].

I alt fik ~ 20 % af patienterne levertransplantation i løbet af studiet. Levertransplantation er et behandlingstilbud, som tilbydes patienter med bl.a. val30met-mutation, og det var muligt for patienter at være skrevet op til levertransplantation, da studiet begyndte. Dette fører til et forholdsvist stort frafald af patienter grundet levertransplantation, som er ligeligt fordelt i begge arme ($n = 13$ i hver arm) [12]. Der var en numerisk ubalance i baselinekarakteristik, således at patienter i placebogruppen havde højere værdi af NIS-LL, svarende til dårligere neurologisk funktion (gennemsnitlig 11,4 vs. 8,4,). Ligeledes var Norfolk-QoL lidt højere i placebogruppen (gennemsnitlig 30,8 vs. 27,3), og sygdomsvarighed var længere i tafamidisarmen (gennemsnitlig 47 måneder vs. 35 måneder). Ingen forskelle var statistisk signifikante [6].

Fagudvalget vurderer, at patientgruppen i Fx-005 er repræsentativ for patienter med val30met-mutation, men i dansk praksis findes også patienter med andre mutationer, som ikke er undersøgt i randomiseret design.

De primære endepunkter er andelen af NIS-LL responders (ændring på < 2 point) og gennemsnitlig ændring fra baseline på Norfolk-QoL-skalaen. Øvrige effektmål af interesse for denne vurdering er gennemsnitlig ændring neurologisk funktion ved $\sum 7$, $\sum 3$ og mBMI. Studiet inkluderer også en opgørelse over "safety" i form af uønskede hændelser og bivirkninger.

Efter 18 måneder blev studiet forlænget med en 12-måneders open label extensionarm (Fx-006). I extensionfasen får alle patienter 20 mg tafamidis. Omkring 95 % af patienterne, som gennemførte fx-005, fortsatte i fx-006, og dette er velbalanceret mellem placebo eller tafamidis [13]. Patienterne blev herefter samlet med en kohorte af non-Val30Met-patienter (NCT00630864) i NCT00925002, som er et 10-årigt open label extensionstudie [17]. Formålet med extensionfaserne er at følge effekt og sikkerhed af tafamidis længere.

NCT00630864 og efterfølgende extensionfaser

Data fra NCT00630864 er beskrevet i Merlini et al., 2013 [14]. NCT00630864 er et 12-måneders et-armet open-label studie af 20 mg tafamidis i en population af non-Val30Met patienter. Alderen på patienterne var gennemsnit 63 år, og patienterne havde haft symptomer i median 3,8 år. 8 forskellige mutationer er repræsenteret. ~ 60 % af patienterne havde samtidig symptomer på hjertepåvirkning.

Det primære outcome er TTR-stabilisering efter 6 uger. Dette undersøges for at se, om behandling med tafamidis også kan være effektiv i non-val30met-patienter.

Andre endepunkter, der er relevante for denne vurdering, er NIS, NIS-LL, Norfolk-QoL, mBMI, og $\sum 5$ NCS.



Patienterne blev herefter samlet med en kohorte af Val30Met-patienter (Fx-005) i NCT00925002, som er et 10-årigt open label extensionstudie. Omkring 18/21 patienter, som opstartede i NCT00630864, fortsatte i extensionstudiet [17]. Formålet med extensionfasen er at følge effekt og sikkerhed af tafamidis længere.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi datagrundlag, databehandling og analysemetode.

Resultater fra RCT-studiet Fx-005 opgøres kvantitativ og kategoriseres, hvor dette er muligt.

Resultaterne fra Fx-005 er afhængig af måden, data opgøres på, herunder specifikt hvordan man analyserer patienter, som er frafaldet studiet og derfor ikke har data tilgængeligt ved 18 måneder. Levertransplantation er den primære årsag til behandlingsophør. Der er få, der ophører på grund af enten bivirkninger, "protocol violation" eller "withdrawn consent". Det samlede frafald af disse årsager er 5-6 patienter i hver arm.

Analyser er opgjort som ITT, "efficacy evaluable (EE)" og som "observed cases" - i nogle tilfælde med eller uden justering for baselineværdien og ved forsøg på imputation af manglende data. Medicinrådets foretrukne metode er "observed cases", hvor al data, som er tilgængeligt ved de respektive målepunkter, analyseres uden forsøg på imputation, samt at der justeres for baseline, hvis der er forskelle i denne værdi.

Fagudvalget vurderer, at det også er rimeligt at se på analysen "efficacy evaluable", hvor kun data, som er tilgængeligt ved begge målepunkter (f.eks. baseline og 18 måneder), analyseres for at vurdere effekten af tafamidis, fordi frafaldet skyldes en større mængde levertransplantationer, som fordeler sig jævnt mellem armene.

Data fra single-arm NCT00630864 anvendes ikke i kategoriseringen af lægemidlets værdi. Resultaterne fra single-arm NCT00630864 beskrives narrativt i rapporten for at vurdere, hvordan non-val30met-patienter responderer på tafamidisbehandling. NCT00630864 indgik også i EMAs vurdering.

Data fra extensionstudierne anvendes ikke i kategorisering af lægemidlets værdi. Da fagudvalget har ønsket længst mulig opfølgningstid, anvendes data fra extensionstudierne til at perspektivere effekten og sikkerhedsprofilen udover 18 måneder. Resultater fra extensionsstudiet med længst opfølgning beskrives narrativt i rapporten og vil have indflydelse på fagudvalgets kliniske vurderinger.

Nedenunder beskriver vi datagrundlaget for de enkelte effektmål.

1. Overlevelse:

Der er publiceret overlevelsesdata fra *open label extension* ved ~8 års follow-up [18]. Data er opgjort for patienter, som fik tafamidis eller placebo i Fx-005, dvs. i de første 18 måneder, hvorefter alle patienterne fik tafamidis. Fagudvalget vurderer, at dette data pga. det enarmede design igennem størstedelen af studiet og mange tidligere censoreringer er utilstrækkeligt til at vurdere en eventuel effekt af tafamidis på overlevelsen.

2. Neurologisk funktion (mNIS+7: 1) gennemsnitlig ændring, 2) andel patienter der opnår en ændring på ≤ 0 point, gennemsnitlig ændring i COMPASS-3 og mBMI)



- 2.1. **mNIS+7:** Der er ikke målt mNIS+7 i studierne. NIS-LL (lower limb - underekstremiteter) er opgjort i Fx-005. NIS-LL er en del af NIS, som adresserer følesans, reflekser og styrke i benene. Fagudvalget vurderer, at NIS-LL kan anvendes til vurderingen som mål for neurologisk funktion i stedet for mNIS+7. Der er målt på den gennemsnitlige ændring i NIS-LL, og der er udført en analyse for andel patienter, der opnår < 2 point ændring (responders) i stedet for ≤ 0 . Fagudvalget vurderer, at dette data kan anvendes til vurderingen på lige niveau med det efterspurgte. Fagudvalget bemærker, at NIS-LL er en mindre skala (0-88) til sammenligning med mNIS+7 (0-304/346,3), og at der derfor kan forventes numerisk mindre ændringer ved brug af denne skala.

I tillæg til NIS-LL er i Fx-005 målt et neurologisk mål, som forkortes $\Sigma 7$ (summed seven nerver test normal deviate score). $\Sigma 7$ er svarende til +7 delen af NIS+7, og fagudvalget inkluderer den derfor i deres gennemgang. $\Sigma 7$ måler primært storfiberfunktion. På $\Sigma 7$ -skalaen kombineres resultaterne fra fem nerveledningstest (NCS) med vibrationsdetekteringstærsklen (VDT) for storetåen og pulsfrekvensen ved dyb vejtrækning (HRDB).

- 2.2. **COMPASS-31:** COMPASS-31 som mål for autonom funktion er ikke tilgængeligt. Fagudvalget har ikke fundet andet data, der kan anvendes til vurderingen.
- 2.3. **mBMI:** mBMI er målt i studierne og kan anvendes til vurderingen.

3. Livskvalitet (Norfolk QoL-DN: 1) gennemsnitlig ændring, 2) andel der opnår en ændring på ≤ 0 point

Livskvalitet er målt i studierne. Den gennemsnitlige ændring fra baseline er rapporteret og kan anvendes til vurderingen. Der er ikke udført responder analyser.

4. Handikapgrad

Der er ikke målt et direkte mål for handikapgrad i studierne. Fagudvalget har ikke fundet andet data, der kan anvendes til vurderingen.

5. Gangfunktion (10-meters gangtest (10-MWT))

Gangfunktion er ikke målt i studierne. Fagudvalget har ikke fundet andet data, der kan anvendes til vurderingen.

6. Bivirkninger (Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE), Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil)

Bivirkninger er opgjort i studierne og EPAR på den ønskede måde og kan anvendes til vurderingen.



5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet 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 1).

Fagudvalget bemærker, at der ikke er data for mange af de efterspurgte effektmål, og der kan derfor ikke laves præcise GRADE-vurderinger for disse effektmål.

Fagudvalget vurderer, at patientgruppen i Fx-005 er repræsentativ for patienter med val30met-mutation, men i dansk praksis findes også patienter med andre mutationer, som ikke er undersøgt i randomiseret design. Der er ikke nedgraderet for indirekthed. Der er nedgraderet for "Risk of Bias" for alle effektmål grundet en større andel af missing data i begge arme samt betydende ubalancer ved baseline.

Der er nedgraderet for inkonsistens for alle effektmål, fordi der kun er ét studie, og man dermed ikke ved, om resultaterne fra dette studie vil være repræsentativt for eventuelle nye studier.

Der er nedgraderet for unøjagtighed for alle effektmål, fordi konfidensintervallet indeholder værdier, der kan lede til forskellige konklusioner.

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

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

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.



Tabel 2 Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median (6 mdr.)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Neurologisk funktion	Gennemsnitlig ændring i NIS-LL (N/A)	Kritisk	"Observed cases": 3,0 point (0,9; 5,2)	Kan ikke kategoriseres*			Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der opnår en ændring på < 2 point på NIS-LL (10 %-point)		ITT: 15,8 %-point (-0,9; 32,5) EE: 21,9 %-point (1,4; 42,4)	Ingen dokumenteret merværdi	EE: RR = 1,58 (1,00; 2,48)	Merværdi af ukendt størrelse	
	COMPASS-31 (N/A)	Vigtigt	-	Kan ikke kategoriseres			
	mBMI (10 %)	Vigtigt	"Observed cases" 70 kg/m ² *g/l (62,9; 77,0)	Kan ikke kategoriseres**			
Handikapgrad	Gennemsnitlig ændring i Rasch-built Overall Disability Scale (N/A)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres*			Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i Norfolk-QoL (N/A)	Kritisk	EE: 8,8 point (N/A), P = 0,045	Kan ikke kategoriseres*			Kan ikke kategoriseres



Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
	Andel patienter, der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL (10 %-point)		-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	
Gangfunktion	10 meters gangtest (10MWT) (0,1 m/s)	Vigtigt	-	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (5 %-point)	Vigtig	1,3 %-point (-8,4; 11,0)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,16 (0,37; 3,6)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang						
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					
* Der er ingen MKRF. ** Effekt målet er ikke opgjort i overensstemmelse med den fastsatte MKRF for den fulde population. Det kræver data på individniveau.							

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko



Overlevelse (kritisk)

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

Overlevelse var ikke et prædefineret effektmål i de studier, der udgør datagrundlaget for vurderingen. Der er få dødsfald i begge arme i Fx-005, som er det eneste komparative randomiserede studie. Der var i alt 5 dødsfald (2 i tafamidisarmen og 3 i placeboarmen), som alle var dødsfald efter levertransplantation [12]. Fagudvalget vurderer, at antallet af events i den randomiserede del af studiet er for få til at vurdere klinisk relevans for dette effektmål. Værdien af tafamidis for effektmålet overlevelse kan ikke kategoriseres.

I open label extensionstudiet, hvor alle patienter fik tafamidis, er der ligeledes få ($n = 3$) faktisk observerede dødsfald [18]. Fagudvalget vurderer, at dette data pga. det enarmede design igennem størstedelen af studiet, få observerede dødsfald og mange tidlige censoreringer er utilstrækkeligt til at vurdere en eventuel effekt af tafamidis på overlevelse.

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 tafamidis 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.

I Fx-005 er målt NIS-LL og $\sum 7$, som kan anvendes som alternativ for at vurdere neurologisk funktion. Fagudvalget har ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel for ændringen fra baseline til 18 måneder for disse outcomes.

NIS-LL og $\sum 7$ gennemsnitlig ændring fra baseline til 18 måneder

Den foretrukne analyse er rapporteret i Keohane et al. 2017 for Fx-005-studiet [16]. Patienter i behandling med tafamidis oplever i gennemsnit en forværring på 1,5 point på NIS-LL-skalaen, mens placebogruppen oplever en forværring på 4,5 point. Forskellen i den samlede ændring var 3,0 point (95 % CI 0,9-5,2) [16]. Ved de øvrige analysemetoder (ITT, EE og forsøg på imputation), hvor der ikke justeres for baselineværdi, og hvor patienter der udgår af behandling behandles på alternative måder, ses et tilsvarende billede af effekten [6]. I det kombinerede effektmål NIS-LL + $\sum 7$, hvor



nerveledningsundersøgelser, VDT og HRDB bidrager til skalaen som objektive mål for neurologisk funktion, ses en forskel mellem grupperne på 4,8 points (95 % CI 1,5-8,0 points over 18 måneder [16].

Fagudvalget bemærker, at i Medicinrådets foretrukne analyse af skalaer for neurologisk funktion, er den øvre grænse i konfidensintervallet under 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi. Effektmålet er opgjort efter 18 måneder. For den gennemsnitlige hATTR val30met-patient med aktiv sygdom vurderer fagudvalget, at der henover 18 måneder uden behandling vil være sket en sygdomsprogression i patienternes neurologiske funktion, som er klinisk relevant. Dog kan der i de meget tidlige sygdomsstadier være patienter, som ikke oplever progression indenfor 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at med sygdommens naturhistorie med progressiv forværring over tid er det positivt, at patienter i tafamidisarmen oplever en mindre forværring af de neurologiske parametre på 15 måneder, uagtet hvilken skala det er målt på.

I open label extensionsstudiet efter 12 måneder (fx-006) rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i de efterfølgende 12 måneder. På de neurologiske skalaer NIS-LL og $\sum 7$ ses der henover 18 måneder og de efterfølgende 12 måneder samme månedlige progressionsrate. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i Fx-006, opnåede ligeledes en forsinkelse af sygdomsprogression efter dette skift, og deres månedlige progressionsrate for NIS-LL og $\sum 7$ var i de 12 månedr i Fx-006 tilsvarende til patienter, som var behandlet med tafamidis i Fx-005 [13].

Ved længst mulig opfølgningstid rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i op til 66 måneder (5,5 år, 18 måneder i Fx-005 + 48 måneder i open label) [17]. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i open label-delen, opnåede ligeledes en forsinkelse af sygdomsprogression efter dette skift. Disse patienter, som får tafamidis med 18 måneders forsinkelse, opnår dog ikke et NIS-LL-resultat på niveau med patienter, som opstartede i tafamidis i Fx-005, og den adskillelse, der observeres mellem grupperne ved 18 måneder, er der fortsat efter 66 måneder, ~84-89 % af patienter, som opstartede i extensiondelen, havde data ved 66 måneder [17].

Ud fra data i Barroso et al. [17] kan man se, at gennemsnitlig sygdomsprogression henover 5,5 år ikke kan forhindres helt, men at sygdomsudviklingen bliver reduceret ved behandling med tafamidis, hvilket fagudvalget vurderer er af betydelig værdi for patienterne. Fagudvalget vurderer desuden, at behandling med tafamidis ikke ser ud til at kunne reversere nerveskader.

Andelen af patienter der oplevede en ændring på < 2 i NIS-LL

Andelen af patienter, der oplevede en ændring på < 2 i NIS-LL, er opgjort ved to analyser; ITT-analyse, hvor patienter som udgår (f.eks. pga. levertransplantation), tælles som "failures", og ved "efficacy evaluable" (EE)-analyse, hvor kun patienter med data tilgængeligt ved begge måletidspunkter analyseres [12].

Ved den mest konservative ITT-analyse ses responsrater på hhv. 45,3 % med tafamidis vs. 29,5 % ved placebo, hvilket giver en absolut risikoreduktion på 15,8 %-point (-0,9; 32,5). Ved EE-analysen ses responsrate på 60,0 % med tafamidis vs. 38,1 % med placebo. Denne forskel er statistisk signifikant og giver en absolut risikoreduktion på 21,9 %-point



(1,4; 42,4) [12]. Forskellene er ved begge analysemetoder klinisk relevant, da punktestimatet ligger over MKRF på 10 %-point. Men da den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 end på halvdelen af MKRF (5 %-point), er punktestimatet forbundet med usikkerhed, og tafamidis har derfor *ingen dokumenteret merværdi* for dette deleffekt mål.

COMPASS-31

Fagudvalget ønskede som supplement til mNIS+7 at belyse autonom dysfunktion ved den gennemsnitlige ændring fra baseline målt med værktøjet COMPASS-31. Der var ingen data for dette deleffekt mål.

mBMI

Fagudvalget ønskede 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.

I Coelho et al., 2012, rapporteres mBMI ved analysen "observed cases" uden justering for baseline [12]. Ved baseline har patienter et mBMI på $\sim 1000 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$. Ved behandling med tafamidis øges mBMI fra baseline med $39,3 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$, mens placebogruppen oplever en forværring på $33,8 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$. Forskellen mellem grupperne er statistisk signifikant, $p = 0,0001$. Forskellen mellem grupperne er i størrelsesordenen $\sim 70 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$, men dette kan ikke sammenlignes med den mindste klinisk relevante forskel på 10 %, da det ikke er beregnet med data på individniveau [12].

Data på mBMI er også rapporteret i Suhr et al., 2014 [15]. Der er tale om data for en selekteret population, som er de patienter, der går videre i Fx-006, hvori der er et begrænset frafald af patienter. Det begrænsede frafald i Fx-006 betyder, at data kan anvendes, som hvis det var data på individniveau. I Suhr et al., 2014, rapporteres data, som er sammenligneligt med resultater fra den primære analyse. I gruppen af patienter, der blev behandlet med tafamidis, steg mBMI med $37 \pm 16 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$ i løbet af studiets første 18 måneder. I placebogruppen faldt mBMI med $33 \pm 14 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$. Forskellen er $70 \text{ kg}/\text{m}^2 \cdot \text{g}/\text{l}$ (62,9-77,0) [15]. Denne forskel kan ikke kategoriseres, da der er tale om en selekteret population.

Fagudvalget bemærker, at den nedre grænse i konfidensintervallet er over 0, hvilket udelukker en foreløbig negativ værdi. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at patienter i tafamidisarmen ikke oplever forværring i mBMI som mål for deres ernæringsstatus og autonom dysfunktion, mens patienter i placeboarmen i overensstemmelse med sygdommens naturhistorie oplever en forværring.

Det rapporteres i open label extensionsstudiet (fx-006), at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i de efterfølgende 12 måneder, idet deres niveau for mBMI lå relativt stabilt omkring niveauet ved baseline [15]. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i Fx-006, opnåede en markant ændring i mBMI efter skiftet til tafamidis. Hvor de i de første 18 måneder havde oplevet en forværring, opnåede de efter skiftet en forbedring, således at gruppen i gennemsnit var tilbage over udgangspunktet [12,15].

Ved længst mulig opfølgningstid rapporteres det, at patienter fortsatte med at have gavn af behandling i op til 66 måneder (5,5 år, 18 måneder i Fx-005 + 48 måneder i open label), idet deres niveau for mBMI lå relativt stabilt omkring niveauet ved baseline [17].



Ud fra data i Barroso et al., 2017 kan man se, at gennemsnitlig enterisk autonom sygdomsprogression målt ved mBMI henover 5,5 år næsten kan forhindres helt over den tidsperiode, det er målt i [17].

Samlet vurdering af neurologisk funktion

Behandling med tafamidis kan samlet set ikke kategoriseres vedr. neurologisk funktion. Fagudvalget lægger vægt på, at tafamidis kan reducere sygdomsprogressionen. Fagudvalget beskriver, at for neurologiske funktionsmål vil patienter med hATTR i aktiv sygdom ofte opleve forværring over 18 måneder, og at forværringer indenfor denne tidsramme oftest vil være klinisk betydende. Herudover vil der, som sygdommen skrider frem, fortsat være tiltagende progression efter 18 måneder, således at man ved længere opfølgningstid ville kunne forvente, at forskellen mellem armene ville blive tiltagende større. Hvis man kan forsinke denne proces, vil det være betydende for patienten, også selvom man ikke helt kan forhindre sygdomsprogressionen. Fagudvalget vurderer, at effekten, der ses på mBMI, er særlig betydende for patienterne, da især den enteriske autonome dysfunktion, som kan føre til vedvarende diarré, er særligt problematisk for patienters livskvalitet og sociale funktion.

Livskvalitet (kritisk)

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

Gennemsnitlig ændring på Norfolk-QoL-DN-skalaen

Ændring fra baseline til 18 måneder på Norfolk-QoL-skalaen er opgjort som ITT, observed cases og EE- analyser i Coelho et al., 2012 [12].

Ved alle disse analyser kan det observeres, at patienter i placebogruppen oplever forværring af deres livskvalitet fra baseline, mens patienter i tafamidisarmen oplever en mindre forværring eller ingen ændring fra baseline. Alle analyser viser samme billede af effekt, men forskellen mellem de to grupper er ikke signifikant ved ITT-analysen og ved analysen af "observed cases". Ved EE-analysen, hvor kun patienter, som har data ved begge målepunkter, analyseres, er forskellen signifikant ($P = 0,045$) og er på 8,8 point [12].

Effektmålet er opgjort efter 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at for den gennemsnitlige hATTR val30met- patient med aktiv sygdom vil der henover 18 måneder uden behandling være sket en forværring af livskvalitet. Dog kan der i de meget tidlige sygdomsstadier være patienter, som ikke oplever progression indenfor 18 måneder og dermed heller ikke får en stor påvirkning af deres livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at med sygdommens naturhistorie med progressiv forværring over tid er det positivt, at patienter i tafamidisarmen oplever en mindre forværring eller ingen ændring af deres livskvalitet henover 18 måneder.

I open label extensionsstudiet efter 12 måneder (fx-006) rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i de efterfølgende 12 måneder [13]. Efter 30 måneder består analysen kun af patienter, som gik videre i open label extensionstudiet (fx-006), og der kan derfor være tale om en selekteret gruppe, som har haft gavn af behandling og/eller patienter, som af forskellige



årsager ikke har fået levertransplantation. I analysen kan det observeres, at patienter, som fik tafamidis i alle 30 måneder, fuldstændig bevarede deres livskvalitet fra baseline til 30 måneder. Patienter, som skiftede fra placebo i Fx-005 til tafamidis i Fx-006, havde i de første 18 måneder oplevet en forværret livskvalitet, men efter skift til tafamidis var deres livskvalitet stabiliseret henover de følgende 12 måneder [13].

Ved længst mulig opfølgningstid rapporteres det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i fx-005, fortsatte med at have gavn af behandling i op til 66 måneder (5,5 år, 18 måneder i Fx-005 + 48 måneder i open label), idet der kun ses en ikkestatistisk signifikant forværring fra baseline til 66 måneder på ~ 4 point $[-4,1; 12,0]$ [17].

Fagudvalget vurderer, at i forhold til den forværring, man observerer i placebogruppen efter 18 måneder, var livskvaliteten fra 18-66 måneder relativt stabil. Der var dog tegn på en anelse forværring over tid, hvilket tyder på, at sygdomsforværring kan forsinkes, men evt. ikke helt undgås henover mange år.

Andelen af patienter der oplevede en ændring på ≤ 0 i Norfolk-QoL-DN

Der er ikke udført responder-analyser på Norfolk-QoL-DN.

Samlet vurdering af livskvalitet

Behandling med tafamidis kan samlet set ikke kategoriseres vedr. livskvalitet.

Fagudvalget lægger vægt på, at data viser, at patienter i behandling med tafamidis kan bevare livskvaliteten. Fagudvalget beskriver, at patienter med hATTR i aktiv sygdom ofte oplever forværring over 18 måneder, og at forværringer indenfor denne tidsramme oftest vil være klinisk betydende, også for patienternes livskvalitet. Herudover vil der, som sygdommen skrider frem, fortsat være tiltagende progression efter 18 måneder, således at man ved længere opfølgningstid ville kunne forvente, at forskellen mellem armene ville blive tiltagende større. Hvis man kan forsinke denne proces, vil det være betydende for patienten, også selvom man ikke helt kan forhindre sygdomsprogressionen. Fagudvalget vurderer, at det er særligt positivt, at tafamidis for nogle patienter kan bevare den livskvalitet, de havde ved baseline i helt op til ~ 5 år. Efter ~ 5 år ville man have forventet betydende nedsat livskvalitet for disse patienter uden behandling.

Handikapgrad (kritisk)

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

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. Effektmålet kan ikke kategoriseres.

Gangfunktion (vigtig)

Gangfunktion er ikke målt med 10-meters gangtest eller anden objektiv gangtest. Effektmålet kan ikke kategoriseres.



Bivirkninger (vigtig)

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 tafamidisarmen over 18 måneder oplevede 9,2 % af patienterne ≥ 1 SAE, mens det gjaldt for 7,9 % i placeboarmen [12]. Baseret på den relative forskel kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres, da konfidensintervallet indeholder værdier, der kan lede til både negative og positive konklusioner (RR 1,16 (0,37; 3,6)).

Den absolutte forskel er 1,3 %-point (-8,4; 11,0). Punkttestimatet afspejler ikke en klinisk relevant effekt. Den øvre grænse i konfidensintervallet er ikke tættere på den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point end på 0 (ingen forskel), derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

De samlede kliniske data stammer fra 127 patienter med ATTR-PN, som fik 20 mg tafamidismeglumin dagligt i gennemsnitligt 538 dage (fra 15-994 dage) [6]. Der er få bivirkninger, og sværhedsgraden af bivirkningerne er generelt milde til moderate. I Fx-005 forekom følgende uønskede hændelser oftere i tafamidisgruppen sammenlignet med placebo, diarré (26,2 % mod 17,5 %), urinvejsinfektioner (23,1 % versus 12,7 %), smerter i ekstremiteterne (16,9 % versus 9,5 %), øvre mavesmerter (12,3 % versus 3,2 %), myalgi (7,7 % versus 3,2 %) og vaginale infektioner (6,2 % mod 1,6 %) [6]. Urinvejsinfektion, opkastning og fald var de eneste SAE's, der blev rapporteret hos mere end én patient behandlet med tafamidis. Hvert af de alvorlige tilfælde af urinvejsinfektion forekom hos patienter med allerede eksisterende risikofaktorer for infektion [6].

I studie Fx-005 ophørte i alt syv (5,5 %) patienter med behandlingen på grund af en uønsket hændelse, fire (6,2 %) tafamidisbehandlede patienter og tre (4,8 %) placebobehandlede patienter. Hændelser, der førte til seponering for de tafamidisbehandlede patienter, omfattede diarré, kvalme, graviditet og urticaria. Hændelser, der førte til seponering for placebobehandlede patienter, omfattede amyloidose, kvalme, træthed og paræstesi (begge hos én patient) [6]. Ingen patienter ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser i studie Fx-006 [6]. Bivirkningerne var generelt milde til moderate i sværhedsgrad og bestod hovedsageligt af infektioner, diarré, øvre mavesmerter, hovedpine, smerter i ekstremiteterne og opkastning. Fagudvalget vurderer, at disse bivirkninger kan være meget generende for patienten, men at de sjældent er alvorlige. I dette tilfælde ser det ikke ud til at føre til øget behandlingsophør, hvilket kan betyde, at de enten er forbigående eller at de hovedsageligt forekommer i mild grad og kan tolereres af patienten.

Samlet vurdering af bivirkninger

Den samlede værdi for effektmålet bivirkninger kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen er mild og håndterbar.



Resultater fra NCT00630864 og dennes extensionfase

Resultaterne fra single-arm NCT00630864 anvendes ikke direkte i kategoriseringen, men beskrives i dette afsnit for at vurdere, hvordan non-val30met-patienter responderer på tafamidisbehandling. NCT00630864 indgik også i EMAs vurdering [6].

NCT00630864 er et singlearmstudie af non-val30met-patienter, som har det primære formål at undersøge, om tafamidis kan stabilisere transthyretinprotein i patienter med andre mutationer en val30met. I studiet indgik 21 patienter med 8 forskellige mutationer. Generelt set har non-Val30Met-patienter en større grad af hjertepåvirkning (kardiomyopati) end Val30Met-mutationer og patienterne er typisk ældre med lavere overlevelseshastigheder [14].

Efter 6 uger var der data for 19 ud af 21 patienter, og der var opnået TTR-stabilisering i 18 af disse patienter. Denne stabilisering var bibeholdt efter hhv. 6 og 12 måneder, hvor der fortsat var TTR-stabilisering hos alle patienter med data tilgængeligt (hhv. 18 og 17 patienter) [14]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at tafamidis kan stabilisere TTR-protein i andre mutationstyper end val30met. Til sammenligning med patienter i Fx-005 er disse patienter > 20 år ældre og har haft symptomer på sygdommen i længere tid inden studieopstart. ~60 har hjertepåvirkning.

Resultater for ændringen i effektparametre fra baseline til 12 måneder er rapporteret i Merlini et al., 2013 [14]. Der ses efter 12 måneder en anelse forværring fra baseline til 12 måneder på neurologisk funktion ved NIS-LL og NIS. Gruppen ændrer sig med 2,7 point på NIS-LL fra baseline til 12 måneder [14]. Til sammenligning er ændringen for val30met-patienter i fx-005 med tafamidisbehandling 2,8 på NIS-LL over 18 måneder og 5,8 med placebo over 18 måneder [12].

Efter 12 måneders behandling ses ingen ændring i livskvalitet og mBMI for non-val30met-patienter i NCT00630864 [14].

Ved længst mulig opfølgningstid ses det, at patienter, som er behandlet med tafamidis i NCT00630864, og som fortsatte i extensionstudiet (i alt 48 måneder), oplever en forværring i alle sygdomsparametre over tid [17]. Denne forværring er større, end hvad der blev observeret for val30met-patienter over en tilsvarende tidshorisont. Data tyder på, at sygdomsudvikling ikke helt kan undgås for disse patienter over mange år. Der er ikke mulighed for at sammenligne effekten med og uden tafamidis for gruppen af non-val30met patienter. Fortolkningen af data vanskeliggøres af, at der mangler en placeboarm.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for non-val30met-patienter tyder på, at disse patienter har gavn af tafamidisbehandling på tilsvarende vis som val30met-patienter i de første 12 måneder. Fagudvalget lægger vægt på, at der ses TTR-stabilisering af næsten alle patienter, samtidig med at data på NIS-LL, livskvalitet og mBMI indenfor 12 måneder er tilsvarende det, som observeres hos tafamidisbehandlede patienter i Fx-005.

Fagudvalget vurderer, at tafamidis ser ud til at kunne forsinke sygdomsprogression i den første tid efter behandlingsopstart, også for non-val30met-patienter, men at sygdomsprogression langt fra kan forhindres for disse patienter. Fagudvalget vurderer, at vil det være betydende for patienten, hvis man kan forsinke sygdomsprogression, også selvom man ikke helt kan undgå sygdomsprogressionen, også hvad angår patienter, som har mere fremskreden sygdom og en dårligere prognose ved opstart.



5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med arvelig transthyretinmedieret amyloidose med polyneuropati stadie 1 ikke kan kategoriseres.

Samlet set vurderer fagudvalget, at tafamidis er et bedre behandlingsalternativ end placebo, fordi tafamidis kan forsinke sygdomsprogression for patienterne. Fagudvalget vurderer, at for val30met-patienter kan tafamidisbehandling medføre bevaret livskvalitet og neurologisk funktion sammenlignet med ingen behandling. Denne effekt kan ses helt op til ~5 år for en rimelig andel af patienterne. Effekten ses både, når man sammenligner patienter, som får tafamidis, med patienter som får placebo i RCT-design, og også når man skifter patienter fra placebo til tafamidis i extensionstudiet. Fagudvalget vurderer, at der ligeledes ses forsinket sygdomsprogression i det første år for non-val30met-patienter, og at denne er klinisk betydende for patienterne. Fagudvalget vurderer, at vil det være klinisk betydende for patienten, hvis man kan forsinke sygdomsprogression, også selvom man ikke helt kan undgå progression over en længere årrække.

Data er forbundet med usikkerhed, idet mange patienter i Fx-005 udgår af behandling for at få levertransplantation, samt at non-val30met-patienter kun er undersøgt i ikkekontrolleret design.

Tafamidis er peroral behandling og har en mild og håndterbar bivirkningsprofil.

Tafamidisbehandling er derfor forbundet med få gener og risici for patienterne.

6. Andre overvejelser

6.1 Kardiomyopati

Patienter med hATTR med 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.

I vurderingen af tafamidis til hATTR med polyneuropati anser fagudvalget kardiomyopati for et mindre vigtigt effektmål, da indikationen omfatter patienter med polyneuropati. Derfor er effektmålene fokuserede på dette. Evt. rapporterede resultater for kardiomyopati anses derfor for at være eksplorative og hypotesegenererende.

6.2 Opstart og seponering

6.2.1 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 tafamidis også en biopsi, hvori der ses TTR-aflejringer i væv



samt symptomer på polyneuropati. Bilag 2 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. 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 gavnlig i forhold til at undgå eller formindske sygdomsprogression. Fagudvalget kan ud fra nuværende datagrundlag ikke vurdere, om tafamidis vil kunne erstatte en levertransplantation i nogle patienter.

Studier har undersøgt tafamidis for patienter i FAP-sygdomsstadie 1, men inkluderede ikke patienter i FAP-stadie 2 og 3. Tafamidis' effekt er derfor ikke påvist i patienter med FAP-stadie 2 og 3 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.

6.2.2 Seponering

Tegn på sygdomsprogression vurderes hver 6. måned, og patienterne følges ved undersøgelser beskrevet i bilag 2. Da tafamidis forventes at kunne reducere sygdomsprogression og ikke nødvendigvis helt stoppe 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.

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.

6.3 Sammenligning af eksisterende lægemidler

Medicinrådet har vurderet værdien af de tre lægemidler patisiran, inotersen og tafamidis sammenlignet med placebo til patienter med hATTR-amyloidose med polyneuropati. Patisiran er anbefalet af Medicinrådet, mens der endnu ikke er truffet beslutning vedr. inotersen. Tafamidis' indikation spænder kun over polyneuropati stadie 1, så ikke alle patienter, som er kandidater til inotersen og patisiran, vil være kandidater til tafamidis. Som beskrevet i protokollerne for patisiran, inotersen og tafamidis til hATTR-PN vil



fagudvalget og sekretariatet foretage en indbyrdes sammenligning af de tre lægemidler. Sammenligningen afventer, til alle 3 lægemidler har været igennem en vurdering i Medicinrådet.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



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, Tynnismaa 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. European Medicines Agency (EMA). Vyndaqel: EPAR - public assessment report. 2011.
7. Ihse E, Suhr OB, Hellman U, Westermarck 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. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Tegsedi. 2018.
9. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Onpattro. 2018.
10. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Vyndaqel. 2011.
11. EMA. Tegsedi: EPAR - Public assesment report. 2018.
12. 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.
13. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802–14.
14. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):1011–20.
15. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B-G. Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis. *Neurol Ther*. 2014;3(2):101–12.
16. Keohane D, Schwartz J, Gundapaneni B, Stewart M, Amass L. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial. *Amyloid*. 2017;24(1):30–6.
17. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017;24(3):194–204.
18. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebede B. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther*. 2020;9(1):105–15.



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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Redi Pecini <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Claus Holst-Hansen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Ølholm Vase <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
<i>Afventer nyudpegning</i>	Region Syddanmark
Hanne Elming <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Kasper Rossing <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Hilde Omestad <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Claus Stage <i>Speciallæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Johannes Jakobsen <i>Professor</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Anette Torvin Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Søren Fanø <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Peter Ott <i>Ledende overlæge</i>	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 <i>Forsknings- og udviklingsterapeut, ambulatorieleder</i>	Inviteret af formanden
--	------------------------

Martin Busk <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
--------------------------------	-------------------

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table 3 Vurdering af risiko for bias Fx-005

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Der er ubalancer ved baseline
Effekt af tildeling til intervention	Lav	
Manglende data for effektmål	Høj	Der mangler data for en forholdsvis stor andel af patienter, da patienterne udgår hovedsageligt grundet levertransplantation
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Data er opgjort ved mange analysemetoder hvoraf ikke alle er prædefineret
Overordnet risiko for bias	Høj	Ubalancer ved baseline og manglende data medfører høj risiko for bias

11.2 GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – tafamidis til behandling af arvelig transthyretin-medieret amyloidose med polyneuropati

Tabel 4 GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Antal studier	Studiedesign	Kvalitetsvurdering					Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
		Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	tafamidis	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
0												KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i NIS-LL												
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	60	57	-	3,0 point (0,9; 5,2)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Neurologisk funktion, andel patienter, der opnår ændring < 2 i NIS-LL score (%)												
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	EE: 45	EE: 42	EE: RR: 1,58 [1,00; 2,48]	ITT: 15,8 %-point (-0,9; 32,5) EE: 21,9 %-point (1,4; 42,4)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Neurologisk funktion, gennemsnitlig ændring i COMPASS-31												
0												VIGTIGT
Neurologisk funktion, ændring i mBMI												
1	RCT										"Observed cases"	VIGTIGT



Antal studier	Studiedesign	Kvalitetsvurdering					Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
		Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	tafamidis	placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut		
											70 kg/m ² *g/l (62,9; 77,0)	
Handikapgrad, gennemsnitlig ændring i R-ODS												
0											KRITISK	
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring i Norfolk QoL												
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ingen	EE: 45	EE: 42	-	EE: 8,8 point [N/A], P = 0,045	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet, andel der opnår en ændring på ≤ 0 point på Norfolk QoL (%)												
0											KRITISK	
Gangfunktion, gennemsnitlig ændring i 10 minutters gangst (m/s)												
0											VIGTIGT	
Bivirkninger, andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAE) (%)												
1	RCT	Meget alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	65	63	RR 1,16 [0,37; 3,6]	1,3 %-point [-8,4; 11,0]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

CI: Konfidensinterval; HR: hazard ratio; RR: relativ risiko.

a. Der er nedgraderet for risiko for bias primært grundet missing data og ubalancer ved baseline.

b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.

c. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes to niveauer for unøjagtighed.



12. Bilag 2 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 nakkemusculatur 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), Valsalva-test 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.

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.



13. Bilag 3: Litteratursøgning

13.1 Søgeprotokol

Tabel 5 Søgeprotokol

Søgeprofil	Termer for indikationen bliver kombineret det generiske navn og handelsnavnet for interventionen. Dertil er anvendt filter til identifikation af randomiserede kontrollerede kliniske studier.
Søgestrategi	Der er søgt i databaserne MEDLINE og CENTRAL. For MEDLINE er der søgt via PubMed. Ved søgning i MEDLINE er tilføjet filter til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg (RCT), som anbefales i Cochrane Handbook [1].
Søgeproces	Søgningerne er gennemført den 17. april 2020. To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklerne screenet på fuldtækstniveau. Artikler på fuldtækstniveau blev læst af to personer fra Medicinrådets sekretariat og diskuteret med fagudvalget.
Informationskilder	Der er gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser: <ul style="list-style-type: none">• MEDLINE via PubMed• CENTRAL
Referencer	[1] Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [opdateret marts 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgængelig fra: http://www.handbook.cochrane.org



13.2 Søgeresultater

Tabel 6 Søgeresultater

#	MEDLINE	#	CENTRAL
#1	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]	601	#1 (tafamidis OR vyndaqel*):ti,ab,kw 82
#2	ATTR[tiab] OR ATTRwt[tiab] OR hATTR[tiab]	952	#2 ("conference abstract" OR review):pt 170766
#3	transthyretin[tiab] AND (amyloid[tiab] OR amyloidosis[tiab])	2779	#3 NCT*:au or abstract:ti 195679
#4	#1 OR #2 OR #3	3189	#4 ("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so 324832
#5	tafamidis[nm]	94	#5 #2 or #3 or #4 503345
#6	tafamidis[tiab] OR vyndaqel*[tiab]	173	#6 #1 NOT #5 29
#7	#5 OR #6	191	
#8	#4 AND #7	174	
#9	(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])	4127354	
#10	#8 AND #9	93	



13.3 Flowdiagram for litteraturudvælgelse

