

Patisiran (Onpattro) **vid familjär amyloidos med polyneuropati** *En preliminär bedömning* Datum för färdigställande av rapport: 2018-09-13

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatorm (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Patisiran från Alnylam (ALN-TTR02) är en form av genterapi (small interfering RNA (siRNA)) vilken förhindrar bildningen av transtyretin (TTR) genom att binda till TTR-mRNA [1]. TTR transporterar A-vitamin och tyroxin till perifer vävnad [2]. Patisiran är en oligonukleotid som verkar genom RNA-interferens. Läkemedlet består av en siRNA som är inkapslad av en lipidnanopartikel täckt av apolipoprotein E som binder till receptorer på hepatocyter [1, 3]. Substansen upptas i hepatocyterna genom endocytos och i cytoplasman binder siRNA till TTR-mRNA vilket resulterar i en klyvning av molekylerna och en minskning av muterat och icke-muterat (wild type) transtyretin [1, 3]. I fas II- och III-studierna på familjär amyloidos med polyneuropati administrerades patisiran som iv infusion i doserna 0,3 mg/kg var 3:e vecka [3]. Den terminala halveringstiden för patisiran är 39-59 timmar i doser över 0,01 mg/kg [1]. Effekten av patisiran på serum-TTR tycks vara dosberoende vid doseringar över 0,01 mg/kg och efter andra dosen har TTR-ackumulering avstannat [4]. Med dosen patisiran 0,3 mg/kg har S-TTR rapporterats vara i storleksordningen 80 procent lägre än före behandlingsstart efter nio och 18 månaders patisiranbehandling [3].

Förväntat godkännande

Patisiran har sär-läkemedelsstatus och har beviljats en accelererad antagningsprocess i Europa och USA [5, 6]. I augusti 2018 godkändes patisiran på indikationen ärftlig transthyreinermedierad amyloidos (hATTR amyloidos) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2.

Kliniskt behov och patientpopulation

Ärftlig transtyretinamyloidos (ATTR amyloidos) eller familjär amyloidos med polyneuropati (FAP) eller Skellefteåsjukan, är den vanligaste formen av transtyretinamyloidos, den systemiska och ärftliga [7]. Amyloidos innebär att felveckade proteiner lagras extracellulärt och bildar amyloid som i sin tur inlagras i olika organ. Inlagringen sker framförallt i perifera nerver, hjärtmuskeln, ögats glaskropp och njurarna, och förstör deras funktion [7]. ATTR amyloidos beror på en mutation i TTR-genen på kromosom 18 som kodar för TTR [8]. Mutationen är autosomalt dominant och har låg penetration, högst 20 procent av de med mutationen har utvecklat sjukdomen vid 60 års ålder. Symtomen yttrar sig vanligen i vuxen ålder, först som

domningar och känselbortfall i de nedre extremiteterna och så småningom även som svaghet i arm- och benmuskler. På sikt finns risk för viktnedgång, arytmier, hjärtsvikt, njursvikt, synnedsättning och engagemang av centrala nervsystemet, till exempel med utveckling av demens och hydrocefalus. Hur snabbt det går varierar men sjukdomen har vanligen ett progressivt förlopp och vanligen ett snabbare förlopp hos de som insjuknar efter 50 års ålder [9].

ATTRm amyloidos förekommer i hela världen men prevalensen varierar [8]. I norra Sverige är sjukdomen vanligare och i trakten runt Skellefteå uppskattas prevalensen till 50/100 000 medan förekomsten i Sverige som helhet är 1–2/100 000. Totalt rör det sig om cirka 350 personer i Sverige som har sjukdomen. Till skillnad från i många andra länder är genomsnittsåldern för första symtom i Sverige drygt 50 år. Cirka 90 procent av de med ATTRm amyloidos i Sverige har en mutation som gör att aminosyran valin byts ut mot metionin [8].

Förskrivarkategori

Specialister i neurologi, kardiologi och gastroenterologi inom slutenvård/dagvård sannolikt på universitetskliniker.

Rekommenderad behandling idag

Levertransplantation kan oftast stoppa sjukdomen och bör göras tidigt i förloppet innan alltför mycket organskada har skett [8]. TTR bildas framförallt i levern och levertransplantation minskar produktionen näst intill helt. Sjukdomen stoppas men skador som redan uppstått kvarstår dock [8]. Polyneuropati- och kardiomyopatisymtom förbättras dock inte och det har föreslagits att normalt TTR, producerat av den nya levern, deponeras i befintliga amyloida inlagringar [10]. Detta gör att personer som hunnit utveckla mer uttalad organpåverkan, framförallt avseende hjärtfunktion, inte är lämpliga för levertransplantation [8].

Tafamidis (Vyndaqel) är det läkemedel som idag är godkänt som behandling av ATTRm amyloidos och stabiliserar TTR-molekylen, minskar amyloidbildning och bromsar därmed upp sjukdomsförloppet. Behandlingen fungerar inte hos alla och används bara i stadium 1, det vill säga ett tidigt skede av sjukdomen när patienterna är gående utan hjälpmedel [11]. Effekten är måttlig och den pivotala studien kunde enbart visa på en trend mot bättre Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NIS-LL, skalan går mellan 0–88) [12]. Diflunisal, en NSAID som hindrar TTR-aggregering och kan skrivas ut på licens, är ett annat alternativ [8]. I en randomiserad dubbelblindad studie med 130 deltagare har man visat att diflunisalbehandling, 250 mg två gånger dagligen, efter två år gav signifikant mindre försämring mätt med Neuropathy Impairment Score plus 7 (NIS+7, en skala som går mellan 0= ingen nervskada, till 270 [13]) – 8,7 i diflunisalgruppen jämfört med 25,0 i placebogruppen [14]

Polyneuropatin är oftast smärtsam och symtomatisk behandling med gabapentin, pregabalin, klonazepam och amitryptilin används främst, ibland även opiatpreparat, framförallt metadon [8].

Klinisk effekt

Det föreligger preliminära data från en dubbelblindad 18 månaders randomiserad fas III-studie (APOLLO) samt data upp till 36 månader från en fas II förlängningsstudie [3, 13, 15]. I APOLLO inkluderades 225 patienter i åldern 18–85 år företrädesvis med ATTRm amyloidos i stadium 1 (gående) eller 2 (gående med stöd) och med NIS 5–130 [3, 13]. De randomiserades sedan (2:1) till patisiran 0,3 mg/kg iv en gång var tredje vecka eller till placebo [3, 13]. Efter nio månaders behandling fick patienter med ≥ 24 poängs försämring i modifierat Neuropathy

Impairment Score+7 (mNIS+7) och progress i ATTRm amyloidos-stadium ta ställning till om de ville fortsätta i studien eller ej [13]. De som valde att fortsätta fick följa alternativa protokoll (till exempel lokala behandlingsprotokoll). De kunde sedan, förutsatt att de fortsatt uppföljning i studien, screenas för förlängningsstudien Global-OLE [13].

Patienterna premedicerades med dexametason, paracetamol, en H2-blockerare (exempelvis ranitidin eller famotidin) samt en H1-blockerare (exempelvis difenydramin) för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner [3, 13].

Resultaten från APOLLO-studien har inte publicerats i vetenskaplig tidskrift och är därför ännu inte granskade på sedvanligt sätt. Valda preliminära resultat från APOLLO har dock offentliggjorts av tillverkaren [3] och finns sammanställda i tabell 1.

Primärt effektmått var förändring i modifierat mNIS+7 efter 18 månaders behandling jämfört med utgångsvärdet i mNIHS+7 [13]. Skalan mNIS+7 är en komposit utfallsvariabel som kombinerar mått på motorisk styrka, reflexer, nervöverledning, sensorisk reaktion och autonom funktion [16]. Skalan är en modifikation av en annan vanlig neuropatiskala men mNIS+7 har även använts i studier av en annan TTR-sänkande substans, inotersen. Bedömningsskalan mNIS+7 har ett spann mellan 0 och 304 poäng med högre poäng ju sämre funktionsnedsättningen är [16]. I placebogrupperna var mNIS+7 signifikant högre än i patisirangruppen vid både nio och 18 månader, 15,99 respektive 33,99 poängs skillnad från utgångsvärdet [3]. I patisirangruppen sågs en förbättring vid nio månader, -2,04 poäng jämfört med utgångsvärdet, respektive -6,03 poäng vid 18 månader. Det framgår inte i tillgängliga data vad utgångsvärdet för mNIHS+7 var i de olika behandlingsgrupperna men det som kan uppskattas från box-plot är att spannet i utgångsvärde för mNIHS+7 i hela studiepopulationen var från enstaka poäng till 160 [3, 13].

Sekundära utfallsmått i APOLLO var förändring från utgångsvärdet i patientrapporterad Norfolk Quality of Life Diabetic-Neuropathy score (Norfolk QoL-DN), nutritionstatus (modifierad Body mass index, mBMI), motorisk funktion (NIS-weakness score samt ”timed 10 min walk test”) samt autonoma symtom (Composite autonomic symptom score questionnaire) [13]. Norfolk QoL-DN är en skala som mäter 35 funktioner inom fem olika domäner och kan ge upp till 156 poäng där högre poäng markerar mer uttalade neuropatiska besvär och sämre livskvalitet [17]. Den är validerad vid ATTRm amyloidos och har använts vid prövning av andra substanser vid detta tillstånd [17]. Skillnaden från utgångsvärdet i Norfolk QoL-DN var signifikant högre i placebogrupperna jämfört med patisirangruppen vid både nio och 18 månader, 15 respektive 21,1 poäng [3]. I patisirangruppen sågs en förbättring vid både nio och 18 månader, 7,5 poäng respektive 6,7 poäng lägre än Norfolk QoL-DN-utgångsvärdet. Det framgår dock inte vad utgångsvärdet var för Norfolk QoL-DN och om det skiljde sig åt mellan grupperna [3].

Skillnaden i poäng i APOLLO avseende Norfolk QoL kan jämföras med den pivotala studien av tafamidis, den idag godkända farmakologiska behandlingen av ATTRm amyloidos, som inte visade signifikant skillnad vid 18 månader i intention-to-treat-populationen. Däremot var skillnaden signifikant i analyserna av per protokollpopulationen i tafamidisstudien då Norfolk QoL var 0,1 i tafamidisgruppen och 8,9 i placebogrupperna [18].

Studiepopulationen i patisirangruppen och placebogrupperna var jämförbara fränsett en högre andel TTR genotyp V30M och högre andel asiater i placebogrupperna [3]. I patisirangruppen var andelen vita/kaukasier och svarta samt andelen individer med hjärtsvikt högre än i

placebogruppen. Oavsett ålder, kön, kardiomyopatiförekomst eller ATTRm amyloidos-stadium fann man förbättring mätt med både Norfolk QoL-DN och mNIS+7 jämfört med placebo vid 18 månader [3].

En subgrupp som studerats mer ingående är de med kardiomyopatiförekomst [3]. Förutom bättre (lägre) mNIHS+7 tyder preliminära data även på en förbättring av kardiella surrogatmarkörer som NT-proBNP, Troponin I, vägg tjocklek hos och ejektionsfraktion från vänster kammare jämfört med placebo [3].

Tillverkaren har även offentliggjort data från en öppen fas II förlängningsstudie (n=27) där patienter med ATTRm amyloidos stadium 1 eller 2 erhöll patisiran 0,3 mg/kg iv en gång var tredje vecka (13 med samtidig behandling med tafamidis, sju med diflunisal) [3]. Det primära utfallsmåttet var säkerhet. En genomsnittlig förbättring med sju poäng i mNIS+7 (sekundärt utfallsmått) rapporteras efter 24 månader hos dessa patienter. Oförändrat mNIS+7 eller en förbättring i skalan observerades hos 20 av 27 patienter. Patienter med samtidig behandling med TTR-stabilisatorer (tafamidis eller diflunisal) hade sänkning av S-TTR i samma storleksordning (ca 80 %) som de som enbart behandlades med patisiran [19]. Preliminära data finns för de patienter i fas II-förlängningsstudien som fortsatt behandlingen och inkluderats i den pågående förlängningsstudien Global OLE [3, 19]. Hos dessa patienter sågs en förbättring i mNIS+7 med 4,1 poäng efter 36 månader [19].

Kliniska observanda

Säkerhetsdata finns från både fas III-studien APOLLO (n=225) och den öppna fas II-förlängningsstudien (n=27). Det rör sig dock om få patienter och ATTRm amyloidos är en progressiv sjukdom vilket komplicerar bedömningen av rapporterade biverkningar, i synnerhet i den studie där kontrollgrupp saknas. Signifikansprövning har inte presenterats.

I APOLLO-studien var andelen biverkningar jämförbara mellan patisiran (96,6 %) och placebo (97,4 %) [3]. Allvarliga biverkningar (SAE) förekom i liknande frekvens i placebogruppen (40,3 %) som i patisirangruppen (36,5 %). Diarré var mycket vanligare i patisirangruppen och komplett AV-block vanligare medan akut njurskada, dehydrering, kräkning och UVI förekom i högre utsträckning i placebogruppen. Ett urval av rapporterade biverkningar kan ses i tabell 2.

Biverkningar som medfört avslutad behandling respektive studieavbrott anges till 14,3 procent och 11,7 procent för placebogruppen. Motsvarande för patisirangruppen var 4,7 procent för såväl avslutad behandling som studieavbrott. I APOLLO rapporterades 13 dödsfall varav sex (7,8 %) i placebogruppen och sju (4,7 %) i patisirangruppen. Enligt tillverkaren bedömdes inga av dödsfallen vara relaterade till patisiran. Dödsorsaker som nämns är kardiiovaskulära orsaker och infektion. För en annan siRNA-oligonukleotid, revusiran, sågs en ökad risk för mortalitet i en fas III-studie på patienter med ATTRm amyloidos med kardiomyopati och vidare utveckling av substansen stoppades [20]. Liknande signaler saknas i APOLLO-studien. Patisiran och revusiran skiljer sig åt genom att revusiran administrerat subkutant är en siRNA konjugerat till en *N*-acetylgalaktosaminligand medan patisiran ges intravenöst och är en siRNA som är inkapslad i en lipid nanopartikel [20].

I APOLLO-studiens subgrupp med kardiomyopati (n=126, 90 i patisirangruppen och 36 i placebogruppen) avled 5,6 procent av deltagarna i patisirangruppen och 11,1 procent i placebogruppen [3]. Allvarliga biverkningar förekom i högre frekvens i placebogruppen jämfört med patisirangruppen (50 % respektive 34,4 %). Vad gällde allvarliga hjärtbiverkningar rapporterades det hos 11,1 procent i placebogruppen och 14,4 procent i patisirangruppen [3].

Biverkningar som rapporterats hos mer än tio procent av patienterna och som förekom i högre utsträckning i patisirangruppen var perifert ödem (29,7 % vs 22,1 %) och infusionsrelaterade reaktioner (18,9 % vs 9,1 %) varav ingen livshotande. En patient (0,7 %) avbröt behandlingen i patisirangruppen på grund av en infusionsrelaterad reaktion [3].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår en öppen förlängningsstudie på vuxna med hATTR amyloidos med polyneuropati (n=211) för de som deltagit i fas II-studien OLE eller fas III-studien APOLLO [3] [21]. Primärt utfallsmått är säkerhet och tolerabilitet efter långtidsbehandling mätt som andel individer med biverkningar som leder till seponering av läkemedlet. Studien förväntas pågå fram till juli 2019 [21].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Inotersen är en substans som är riktad mot transtyrelin (TTR)-RNA i levern och minskar nivåerna av både muterat och normalt TTR-protein genom en RNaseH1-mekanism [10]. Inotersen har beviljats sär-läkemedelsstatus och är aktuell för granskning på EMA och FDA på indikationen ATTRm amyloidos [22].

Doxycyklin studeras i kombination med olika preparat på indikation ATTRm amyloidos, bland annat med tauroursodeoxicholsyra [23] och ursodeoxicholsyra [24]. En substans med annan verkningsmekanism som studerats på den aktuella indikationen är SOM0266. Den stabiliserar plasmatiskt TTR och där finns det en avslutad fas IIa-studie [25].

Pris

Kostnaden för patisiran är inte känd men kommer sannolikt vara hög. Den idag godkända behandlingen vid ATTRm amyloidos, Vyndaqel (tafamadis), kostar på recept cirka 1,2 miljoner kronor per patient och år [26]. Eftersom läkemedlet ges intravenöst antar vi att det kommer att säljas via rekvisition.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Långtidseffekterna av patisiran är svåra att bedöma med tanke på att läkemedlet är en genterapi som verkar genom RNA-interferens. Den kliniska betydelsen av att på lång sikt minska nivåerna av icke muterat TTR, som är bärare av retinol och tyroxin i plasma och cerebrospinalvätska är oklar.

Bättre behandling av sjukdomen kan minska behovet av levertransplantation och minska funktionsnedsättning och risken för förtidig död. För en patientpopulation som inte klarar levertransplantation eller sviktat på annan konventionell behandling kan patisiran vara ett nytt alternativ. Möjligheten att mäta TTR torde kunna vara ett sätt att enklare värdera/skatta sjukdomsaktiviteten/effekten av behandlingen jämfört med exempelvis TTR-stabiliserare. Eventuellt skulle patisiran kunna användas i kombination med TTR-stabiliserare, men om det finns någon ytterligare nytta av detta är dock inte visat. Rimligen skulle patisiran om det blir godkänt ersätta nuvarande läkemedelsbehandling (tafamidis och diflunisal).

Patisiran ges som infusion och kan kräva läkemedel för att kontrollera eventuella infusionsrelaterade reaktioner (premedicinering) vilket kan medföra ökade kostnader, i synnerhet med tanke på att behandlingen kan vara livslång. Patienterna kommer kräva monitorering och regelbundna infusioner rimligen inom dagvårdsverksamhet. Vilka parametrar och hur frekvent monitorering som krävs är i nuläget oklart

Det kommer att finnas behov av ett ordnat införande och sannolikt nationell nivåstruktureringsplanering. Det rör sig om en liten patientgrupp, ojämnt fördelad över landet. Det senare kommer sannolikt att innebära ojämna läkemedelskostnader med höga kostnader i norra delen av Sverige.

Uppföljningsmöjligheter

Sedvanlig läkemedelsstatistik. Ett ordnat införande blir viktigt med tanke på den sannolika prisbilden. Det saknas nationellt kvalitetsregister men sjukdomen har en egen ICD-kod (E85.1) vilket gör registeruppföljning möjlig avseende läkemedelsanvändning men inte av effekt.

Andra marknader

Patisiran har ännu inte godkänts och är under handläggning både på EMA och FDA [5, 6].

Troliga framtida försäljningsargument

De troligaste försäljningsargumenten är att behandling med patisiran visat ge minskade besvär av polyneuropati och minskad sjukdomsprogress, en minskning av TTR och bättre livskvalitet hos behandlade patienter. Att positiva effekter observerats bland patienter med olika svårighetsgrad av sjukdomen och med olika TTR-genotyper, inklusive patienter med hjärtamyloidos och patienter som inte hade varit aktuella för levertransplantation är andra troliga försäljningsargument. Eftersom ATTRm-amyloidos har hög mortalitet och morbiditet med begränsade terapimöjligheter (i synnerhet hos patienter där levertransplantation utgör en kontraindikation) finns ett behov av ytterligare terapier såsom patisiran. Sannolikt kommer det framföras att läkemedlet har god säkerhetsprofil med säkerhetsdata för upp till 36 månaders behandling.

Författare

Sebastian Ek

ST-läkare

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Mia von Euler

Docent, specialist i Neurologi och Klinisk farmakologi

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

Ordförande Expertrådet för Neurologiska Sjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Sebastian Ek och Mia von Euler har uppgivit att jäv inte föreligger.

Tabell 1 APOLLO [3, 13, 27]

Studietyp	Fas III, 2:1 randomiserad, dubbelblindad, multicenterstudie
Antal patienter i studien	N=225, patisiran: 148, placebo: 77 2:1 randomiserade och stratifierade avseende: <ul style="list-style-type: none"> • NIS (5–49 vs 50–130) • early-onset V30M disease (age < 50 years at onset) vs all other mutations (including late-onset V30M) • tidigare behandling med tafamidis/diflunisal eller ej
Inklusionskriterier (i urval)	ATTRm amyloidos 18–85 år med: (ange stadium-oklart?) <ul style="list-style-type: none"> • NIS 5–130 • förväntad överlevnad ≥ 2 år • dokumenterad TTR-variant • PND-score \leq IIIb • neutrofiler ≥ 1500 cells/mm³ • trombocyter $\geq 50,000$ cells/mm³ • ASAT och ALAT $\leq 2.5 \times$ ULN, totala bilirubinnivåer inom normalt referensintervall • serumkreatinin $\leq 2 \times$ ULN • negativ serologi för hepatit B och hepatit C • Karnofsky performance status $\geq 60\%$ (funktionsnivåskala, 60 % innebär att personen klarar mestadels av ADL själv)
Exklusionskriterier (i urval)	<ul style="list-style-type: none"> • typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes i ≥ 5 år • levertransplantation, tidigare planerad under studieperioden • hjärtsvikt med NYHA >2 • ACS inom 3 månader • malignitet senaste 2 åren • primär eller leptomeningeal amyloidos • obehandlad hypo-eller hypertyroidism • aktiv HIV, hepatit B eller C • behandling med diflunisal, tafamidis, doxycyklin, tauroursodeoxicholsyra • sensomotorisk eller autonom neuropati ej relaterad till hATTRv-amyloidos • okontrollerad hjärtarytmi eller instabil angina • allvarlig reaktion på liposomala produkter/hypersensitivitet mot oligonukleotider • oförmåga att ta premedicinering
Dosering	iv infusion av patisiran i doserna 0,3 mg/kg var 3:e vecka
Jämförelsearmar	placebo
Uppföljningstid	18 månader
Primär utfallsvariabel	Förändring i mNIS+7 efter 18 månader jämfört med utgångsvärde.
Sekundär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> • Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire • NIS-weakness score • Level of disability (Rasch-built Overall Disability Scale)

	<ul style="list-style-type: none"> • Timed 10-m walk test • mBMI^a • Composite Autonomic Symptom Score questionnaire Analys av alla utfallsvariabler vid 9 och 18 månader			
Resultat	Patisiran	Placebo	Signifikansnivå	
Fullföljde studien	93,2 % (n=138)	71,4 % (n=55)		
Orsak till studieavbrott (fram till sista dosen): död	3,4 %	5,2 %		
snabb sjukdomsprogress vid 9 mån.	0,7 %	5,2 %		
Primärt effektmått: mNIS+7 vid 18 mån	-6,03 (förbättring)	27,96		
Skillnad patisiran-placebo: -33,99 poäng			P=9,26*10 ⁻²⁴	
Sekundära utfallsmått (förändring vid 18 mån jämfört med utgångsvärdet)	Norfolk QoL-DN	-6,7	14,4	P=1,1*10 ⁻¹⁰
	NIS-weakness score	0,05	17,93	P=1,40*10 ⁻¹³
	Level of disability (Rasch-built Overall Disability Scale)	0	-8,9	P=4,07*10 ⁻¹⁶
	Timed 10m gångtest	0,08	-0,24	P=1,88*10 ⁻¹²
	mBMI (modified body mass index: kg/m ² *albumin[g/dL])	-3,7	-119,4	P=8,83*10 ⁻¹¹
	COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score questionnaire)	-5,29	2,24	P=0,0008

Tabell 2

		APOLLO [3]		Phase II OLE [3, 19]*
Resultat säkerhet		Patisiran	Placebo	Patisiran
Biverkningar		96,6 %	97,4 %	96,3 %
Allvarliga biverkningar (SAE)		36,5 %	40,3 %	25,9 %
Vanliga biverkningar (urval)	diarré	37,2 %	37,7 %	diarré 22,2 %
	ödem, perifert	29,7 %	22,1 %	flushing 25,9 %
	infusionsrelaterad reaktion	18,9 %	9,1 %	infusionsrelaterad reaktion 22,2 %
	fall	16,9 %	28,6 %	nasofaryngit 22,2 %
Biverkningar som medfört studieavbrott (under hela studien)		4,7 %	11,7 %	7,40 %
Biverkningar som medfört behandlingsavbrott		4,7 %	14,3 %	0
Dödsfall		4,7 %	7,8 %	7,4 %

*Notera att endast patienter som behandlats med patisiran i en tidigare fas II-patisiranstudie kunde inkluderas i Phase 2 OLE.

Referenser

1. Titze-de-Almeida, R., C. David, and S.S. Titze-de-Almeida, The Race of 10 Synthetic RNAi-Based Drugs to the Pharmaceutical Market. *Pharm Res*, 2017. 34(7): p. 1339-1363.
2. Wang, A.K., et al., Safety and Efficacy of Inotersen in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy (NEURO-TTR). *Annals of Neurology*, 2017. 82: p. S108-S109.
3. EU ATTR Meeting Paris. Preliminära data från tillverkaren (Alnylam Pharmaceuticals) presenterade 2 nov 2017. Adams et al. Patisiran, an investigational RNAi Therapeutic for the Treatment of Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy: Results from the Phase 3 Apollo Study. .
4. Hawkins, P.N., et al., Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*, 2015. 47(8): p. 625-38.
5. Alnylam Announces EMA Acceptance of Marketing Authorisation Application (MAA) for Patisiran for the Treatment of Hereditary ATTR (hATTR) Amyloidosis. *Business Wire* . Jan 2018. [Cited 2018-03-20] Available from: <https://finance.yahoo.com/news/alnylam-announces-ema-acceptance-marketing-210000031.html>.
6. Alnylam Announces FDA Acceptance of New Drug Application (NDA) and Priority Review Status for Patisiran, an Investigational RNAi Therapeutic for the Treatment of Hereditary ATTR (hATTR) Amyloidosis. [Cited 2018-03-21] Available from: <http://investors.alnylam.com/news-releases/news-release-details/alnylam-announces-fda-acceptance-new-drug-application-nda-and>
7. Anan I, S.O., Westermarck P. Transthyretin-amyloidosis, familjär. 2017 2017-11-21 [cited 2018 Feb, 27]; Available from: [Internetmedicin.se](http://internetmedicin.se).
8. Socialstyrelsen.se G, H. Familjär amyloidosis med polyneuropati. Ovanliga diagnoser 2016 [cited 2018 Feb, 27]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/familjaryamyloidosismedpolyneurop>
9. Mariani, L.L., et al., Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*, 2015. 78(6): p. 901-16.
10. Ackermann, E.J., et al., Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides. *Amyloid*, 2016. 23(3): p. 148-157.
11. Adams D1,2,3, Cauquil C1,2,3, Labeyrie C1,2,3, Beaudonnet G2,3,4, Algalarrondo V2,3,5, Théaudin M1,2,3. TTR kinetic stabilizers and TTR gene silencing: a new era in therapy for familial amyloidotic polyneuropathies. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(6):791-802.
12. Coelho, T., et al., Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 2012. 79(8): p. 785-92.
13. Adams, D., et al., Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*, 2017. 17(1): p. 181.
14. Berk, J.L., et al., Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. . *JAMA*, 2013. 310(24): p. 2658-67.
15. Suhr, O.B., et al., Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*, 2015. 10: p. 109.
16. Dyck, P.J., et al., Assessing mNIS+7Ions and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve*, 2017. 56(5): p. 901-911.
17. Vinik, E.J., et al., Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 2014. 19(2): p. 104-14.
18. Waddington Cruz, M. and M.D. Benson, A Review of Tafamidis for the Treatment of Transthyretin-Related Amyloidosis. *Neurol Ther*, 2015. 4(2): p. 61-79.
19. Preliminära data från tillverkaren Alnylam Pharmaceuticals (Berk et al, Long-Term, Open-Label clinical experience with patisiran, an investigational RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) Amyloidosis with polyneuropathy). Available from: http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2017/11/EU-ATTR_Ph2-OLE-36-month-Poster_RPD-FINAL.pdf

20. Mullard A, RNAi hits another rut, News & Analysis, Nature Reviews Drug Discovery. Nov 2016. Vol 15.
21. Clinicaltrials.gov NCT02510261. The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran). Cited 2018-03-19. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02510261?term=NCT02510261&rank=1>
22. Pharmaceuticals, I. Inotersen MAA to be reviewed under EMA Accelerated Assessment program. 2017 [cited 2018 Feb, 27]; Available from: <http://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/ionis-announces-submission-marketing-authorization-application>
23. Clinicaltrials.gov NCT01171859. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Doxycycline Plus Tauroursodeoxycholic Acid in Transthyretin Amyloidosis. [cited 2018 Feb, 28]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171859?cond=Familial+Amyloid+Polyneuropathy&rank=8>.
24. Clinicaltrials.gov NCT02016365. Safety and Efficacy Study of Doxycycline/Ursodeoxycholic Acid on Disease Progression in ATTR Amyloidosis (Dox/Urso). [cited 2018 Feb, 28]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02016365?cond=Familial+Amyloid+Polyneuropathy&draw=3&rank=16>.
25. Reig N, V.S., Salvadó M, Gámez J, Insa R. SOM0226, a repositioned compound for the treatment of TTR amyloidosis. . Orphanet Journal of Rare Diseases., 2015. 10(Suppl 1).
26. Vyndaqel. 2018 [cited 2018 March, 3]; Available from: <https://www.apoteket.se/sok/?q=vyndaqel&type=CatalogProduct>
27. Clinicaltrials.gov NCT01960348. APOLLO: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis. Cited 2018-03-19. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960348?term=patisiran+apollo&rank=1>