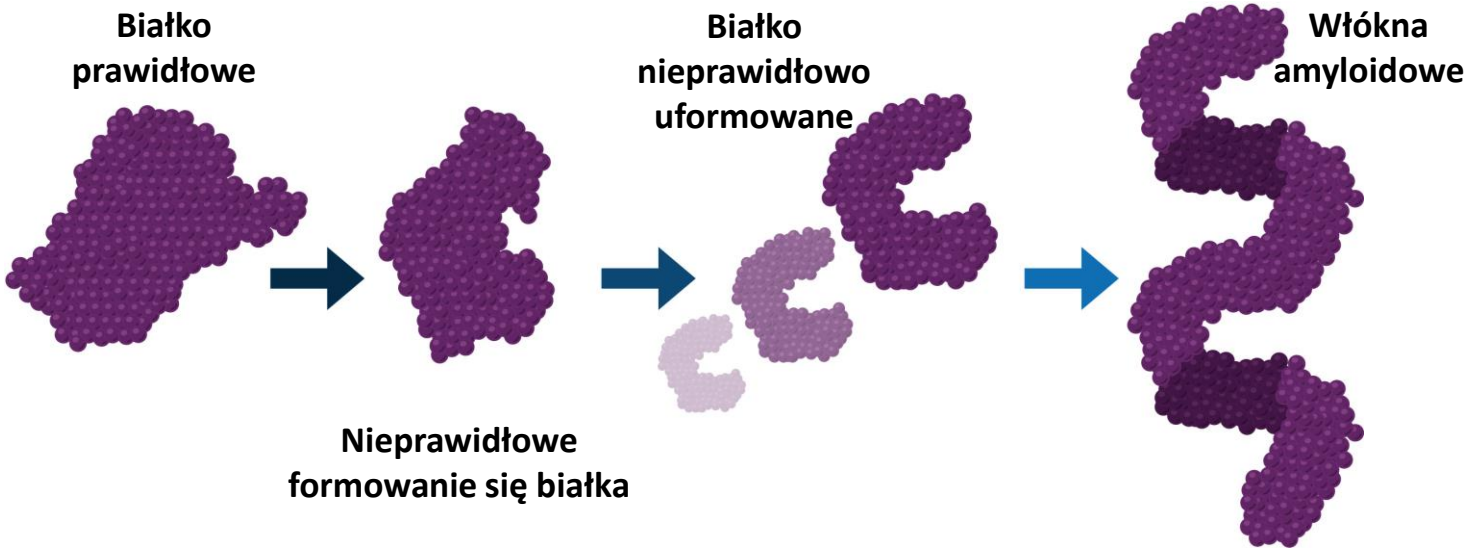
Nowości w leczeniu amyloidozy transtyretynowej

rare **strength**

Maciej Trzaska
10 kwietnia 2021

Amyloidoza - wstęp

- **Amyloidoza** jest terminem dla grupy złożonych chorób ogólnoustrojowych, w których normalnie **rozpuszczalne białka są nieprawidłowo formowane**, agregują i odkładają jako **nierozpuszczalne włókna amyloidowe** w wielu tkankach w całym organizmie[1–3]



- W miarę upływu czasu, gromadzenie się włókien amyloidowych prowadzi do postępującego zaburzenia struktury i funkcji narządów dotkniętych chorobą, **co skutkuje ryzykiem powikłań i zwiększoną śmiertelnością.**

1. Muller M *et al. Eur J Heart Fail* 2020 22;39–53; 2. Merlini G *et al. N Engl J Med* 2003 349;583–96; 3. Benson M *et al. Amyloid* 2015;25:215–19

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Typy amyloidozy

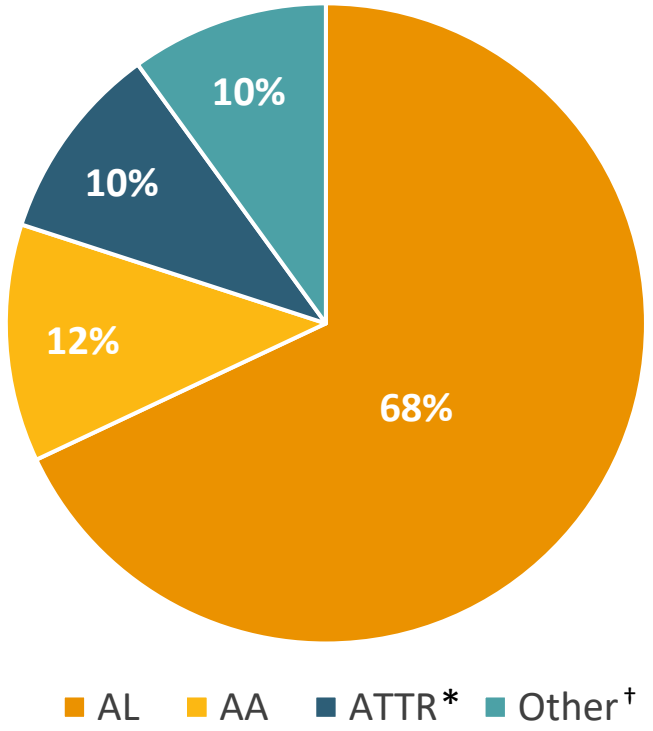
- Typ amyloidu jest nazwany zgodnie z białkiem prekursorowym tworzącym włókna amyloidowe *in vivo*[1]; w konwencjonalnej nomenklaturze używa się litery "A" oznaczającej amyloid, po której następuje litera(-y) odnosząca(-e) się do białka prekursorowego[2]
- Do tej pory zidentyfikowano **36 różnych białek**, które powodują amyloidozę[2]
- Amyloidoza może być **dziedziczna** lub **nabyta**[1,2]
- Każdy typ różni się pod względem rozmieszczenia anatomicznego i historii, co stanowi **wyzwanie w zakresie diagnostyki, leczenia i postępowania**.

Pinney J & Hawkins P. *Ann Clin Biochem* 2012;49:229–41; 2. Benson M *et al. Amyloid* 2018;25:215–19

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Częstość występowania amyloidozy

- **Częstość występowania** amyloidozy na świecie nie jest dokładnie określona, ponieważ choroba jest często **nierozpoznana lub błędnie zdiagnozowana.**
- **W Wielkiej Brytanii**, szacunkowa częstość występowania to 20 przypadków na milion[1]
- **Najczęstsze rodzaje** amyloidozy w Wielkiej Brytanii to[2]:
  - Amyloidoza monoklonalnych łańcuchów lekkich (AL)
  - Amyloid A w surowicy (AA)
  - Amyloidoza transtyretynowa (ATTR)



Odsetek oparty na pacjentach kierowanych do brytyjskiego ośrodka leczenia amyloidozy (n=5100)[2]

*Amyloidoza ATTR typu dzikiego i dziedziczna; †amyloidoza czynnika-2 chemotaktycznego leukocytów amyloidowych (ALECT2), amyloidoza Beta2-mikroglobulina (Ab2M), Amyloidoza fibrynogenu (Afib), Amyloidoza gelsolinowa (AGel), Amyloidoza lizozymowa (Alys), Amyloidoza związana z apolipoproteiną A1 (AApoA1); AA, Amyloid A w surowicy; AL, amyloidoza łańcuchów lekkich;
ATTR, amyloidoza transtyretynowa

1. Nienhuis H *et al. Kidney Dis* 2016;2:10–19; 2. Wechalekar A *et al. Lancet* 2016;387:2641–54

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Amyloidoza ATTR

Amyloidoza ATTR jest rzadką, postępującą, wyniszczającą, wieloukładową, zagrażającą życiu chorobą spowodowaną przez złogi amyloidu powstające w wyniku nieprawidłowego formowania białka **transtyretyny (TTR).**[1,2]

Odkładanie się ATTR może występować w wielu narządach, ale najczęściej dotyczy **obwodowego i autonomicznego układu nerwowego oraz serca**, prowadząc odpowiednio do polineuropatii i kardiomiopatii.[1,3]

Niski wskaźnik rozpoznania klinicznego w połączeniu z niespecyficznymi objawami i brakiem świadomości choroby często prowadzi **do opóźnień w postawieniu diagnozy**, co skutkuje postępem choroby[1] i pogarsza jakość życia.[4]

Dla pacjentów z niektórymi postaciami amyloidozy ATTR dostępne stały się **leki modyfikujące przebieg choroby**, co **zwiększyło konieczność wczesnej i dokładnej diagnostyki**.

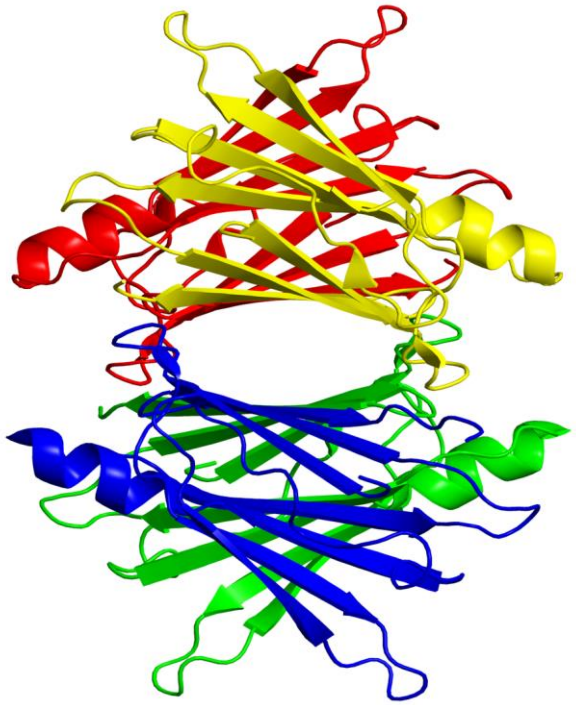
ATTR, Amyloidoza transtyretynowa

1. Hawkins P *et al. Ann Med* 2015;47:625–38; 2. Saraiva M. *FEBS Lett* 2001;498:201–3; 3. Coelho T *et al. Curr Med Res Opin* 2013;29:63–76; 4. Lane T *et al. Circulation* 2019;140:16–26

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Budowa i funkcje TTR

- TTR jest **homotetramerycznym białkiem** o masie 55 kDa, składającym się z czterech identycznych podjednostek bogatych w β-arkusz zawierający 127 reszt aminokwasowych[1]
- **>95% TTR jest syntetyzowane w wątrobie**[2]
  - Miejsca pozawątrobowe obejmują: splot naczyniówkowy mózgu, nabłonek barwnikowy siatkówki oka, komórki α trzustki.[1,2]
- **Podstawową funkcją jest transportowanie tyroksyny (T4) i retinolu**[3]
  - Transportuje ~15% osocza T4[3], oraz ~60–80% CSF T44
  - Transportuje retinol (witaminę A) za pośrednictwem białka wiążącego retinol.



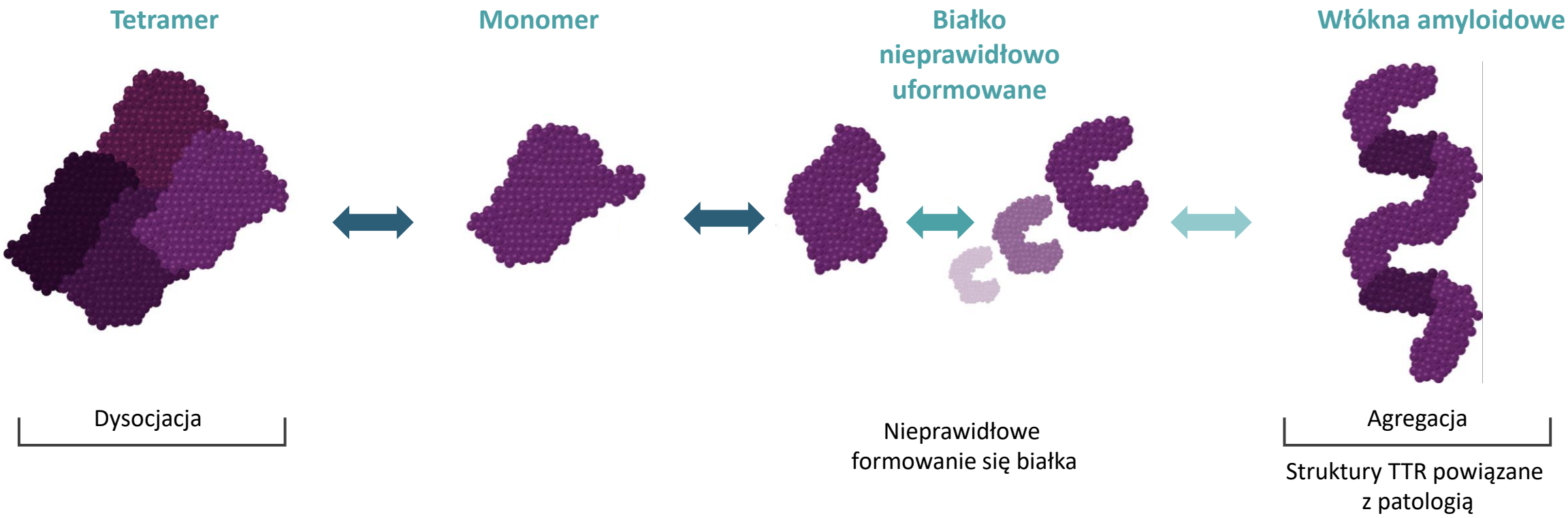
CSF, płyn mózgowo-rdzeniowy; T4, tyroksyna; TTR, transtyretyna

1. Sharma M *et al. Front Physiol* 2019;10:5; 2. Niemietz C *et al. Molecules* 2015;20:17944–75; 3. Liz M *et al. Life* 2010;62:429–35; 4. Zheng W *et al. Toxicol Sci* 2001;61:107–14

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Tworzenie się włókien amyloidowych TTR

Tetramer (cztery jednołańcuchowe monomery)[1]	Zdestabilizowane TTR prowadzi do dysocjacji na monomery[1,2]	Monomery formują się nieprawidłowo i agregują się[1,2]	Zagregowana forma monomerów tworzy protofilament; protofilamenty tworzą włókno[1,2]

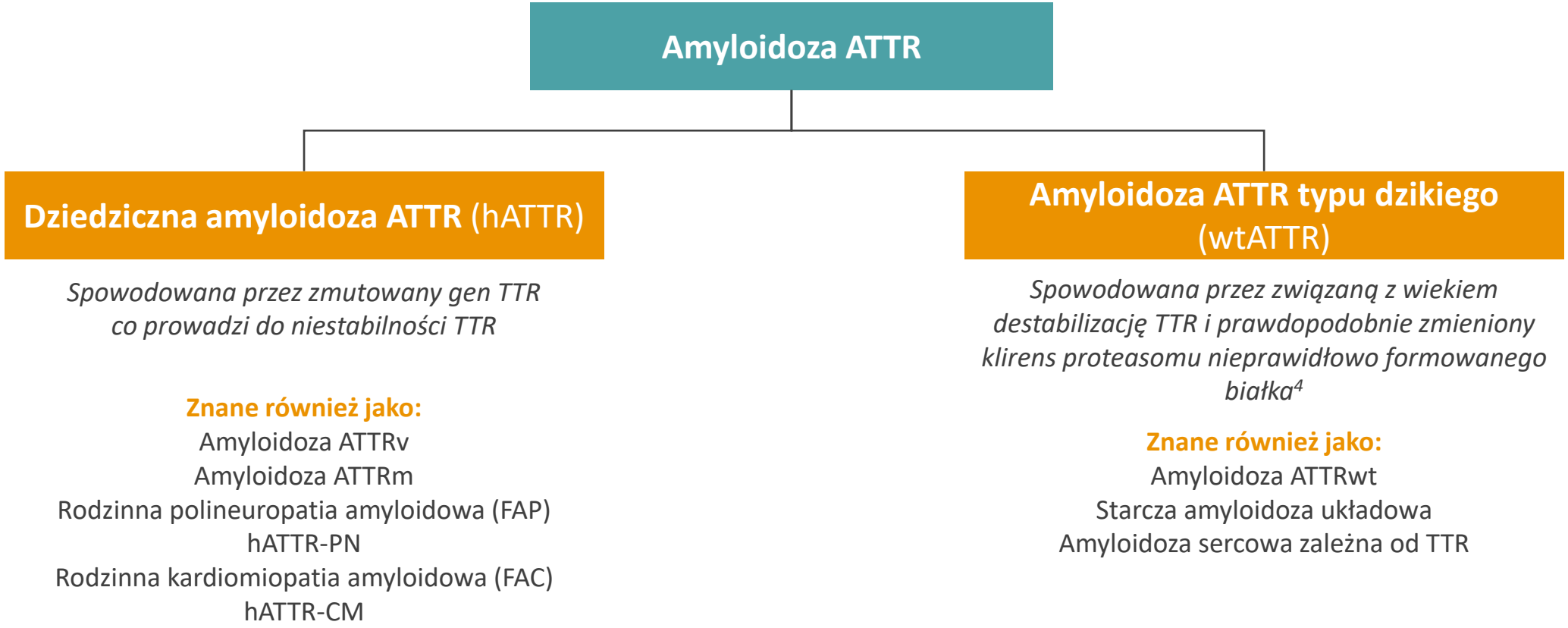


TTR, transtyretyna
Zmodyfikowano za zgodą Bulawy C et al.
1. Bulawa C *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109;9629–34; 2. Leung N *et al. Blood* 2012;120:3206–13

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Typy amyloidozy ATTR

- Istnieją dwie postacie amyloidozy ATTR, które różnią się pod względem patogenezy.[1–3]



ATTR, amyloidoza transtyretynowa; hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; hATTR-CM, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z kardiomiopatią; hATTR-PN, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią; m, zmutowana; TTR, transtyretyna; v, wariant; wt, typu dzikiego

1. Hawkins P *et al. Ann Med* 2015;47:625–38; 2. Ando Y *et al. Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31; 3. Coelho T *et al. Curr Med Res Opin* 2013;29:63–76; 4. Ruberg R & Berk J. *Circulation* 2012;126:1286–300

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Charakterystyka amyloidozy hATTR

Dziedziczna (h) amyloidoza ATTR jest spowodowana **autosomalną-dominującą mutacją** w genie TTR, zwiększającą prawdopodobieństwo nieprawidłowego formowania białka TTR i powstawania włókien amyloidowych.[1]

Zazwyczaj mutacje punktowe w genie TTR powodują substytucje aminokwasów[2–4]

np. zamianę treoniny na alaninę w pozycji 60. (Thr60Ala lub T60A)

>W genie TTR odnotowano 130 mutacji[5,6]

Większość z nich jest patogenna, powodując destabilizację tetrameru TTR.

Istnieje znaczna **heterogenność fenotypowa i geograficzna** pomiędzy różnymi wariantami patogenetycznymi.[7]

Występują różnice w początku choroby, zajęciu narządów i rokowaniach.

Nierównomierne rozmieszczenie na świecie; skupiska występują w określonych krajach/regionach

ATTR, Amyloidoza transtyretynowa; TTR, transtyretyna

1. Coelho T *et al. Curr Med Res Opin* 2013;29:63–76; 2. Rowczenio D *et al*. *Hum Mutat* 2014;35:E2403-E2412; 3. Connors LH *et al. Amyloid* 2003;10:160–84; 4. Hou X *et al. FEBS J* 2007;274:1637–50; 5. Lane T *et al. Circulation* 2019;140:16–26; 6. Adams D *et al. Nature Rev Neurol* 2019;15:387–404; 7. Yamamoto H & Yokochi T. *ESC Heart Failure* 2019;6:1128–39

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

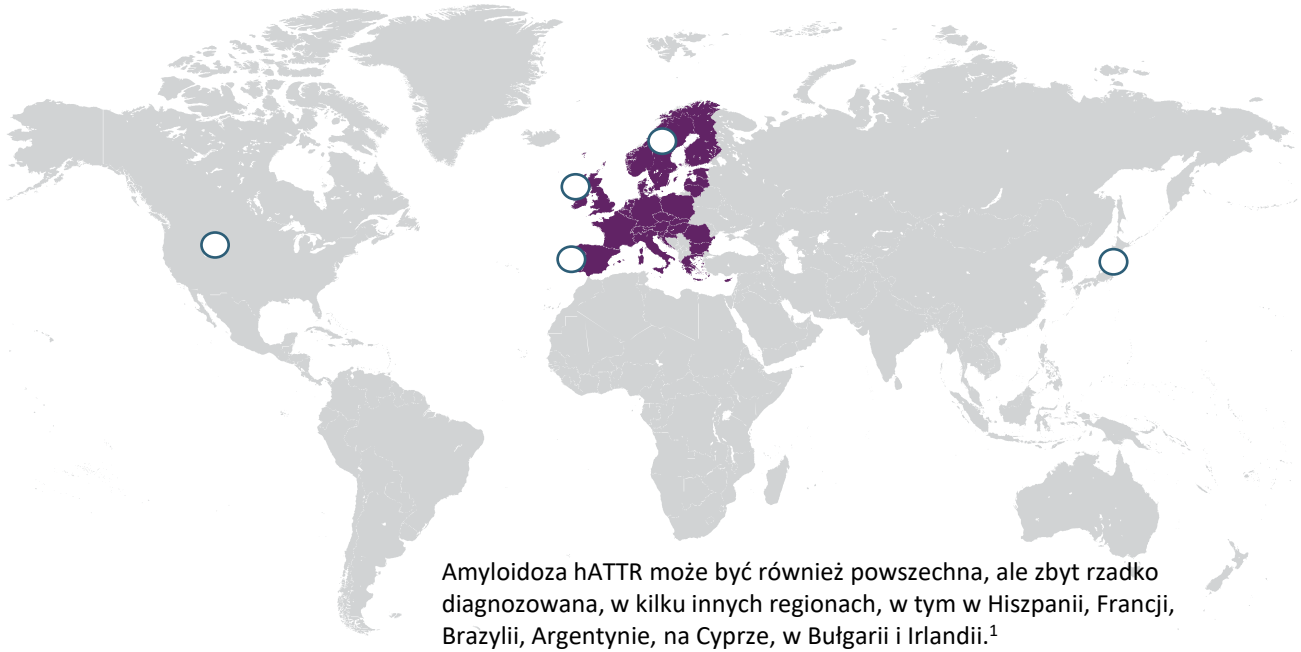
Występowanie częstych wariantów patogenetycznych hATTR

T60A

- Powszechny u osób pochodzenia irlandzkiego i powiązany z odmianą Appalachijską[1,2]
- **Powszechnie spotykana mutacja w Wielkiej Brytanii**[3]
- Najczęściej wiąże się z późnym początkiem choroby (>60 lat)
- Fenotyp jest przeważnie kardiologiczny, ale także neurologiczny (autonomiczny)

V122I

- Najpowszechniejsza mutacja w USA, u osób pochodzących z Afryki Zachodniej[4–6]
- **W Wielkiej Brytanii występuje głównie w społeczności afrykańskiej**[1]
- Wiąże się z późnym początkiem choroby (>60 lat)
- Fenotyp jest przeważnie kardiologiczny, ale także neurologiczny



Amyloidoza hATTR może być również powszechna, ale zbyt rzadko diagnozowana, w kilku innych regionach, w tym w Hiszpanii, Francji, Brazylii, Argentynie, na Cyprze, w Bułgarii i Irlandii.[1]

V30M[1]

- Powszechnie występuje w Portugalii, Szwecji, Japonii.[4,5,7]
- Dotyczy ~10000 osób na całym świecie
- Najczęściej wiąże się z wczesnym początkiem (≥30 lat)
- Mniej powszechna postać o późnym początku obserwowana poza regionami endemicznymi[8]
- Fenotyp jest przeważnie neurologiczny

- Szacuje się, że globalna częstość występowania amyloidozy hATTR to ~50,000 osób.[4,9]

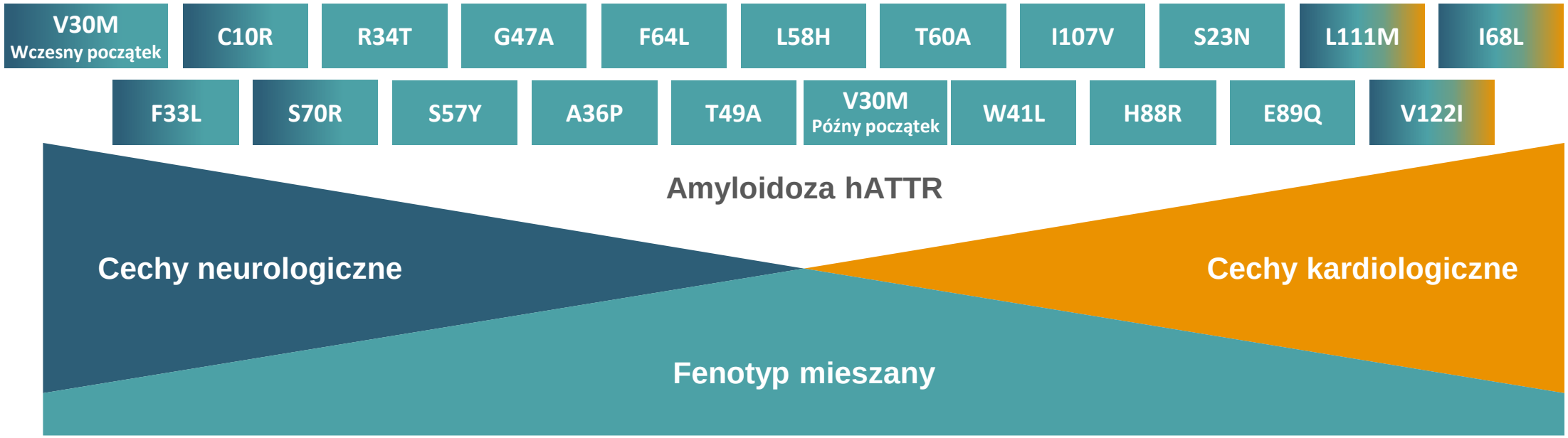
hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa

1. Hereditary ATTR amyloidosis https://www.amyloidosis.org.uk/about-amyloidosis/introduction-to-attr-amyloidosis/ [dostęp od lutego 2021]; 2. Reilly M *et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;59:45–9; 3. Sattianayagam PT *et al. Eur Heart J* 2012;33:1120–7; 4. Hawkins P *et al. Ann Med* 2015;47:625–38; 5. Ando Y *et al. Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31; 6. Maurer M *et al. JACC* 2016;68:161–72; 7. Coelho T *et al. Curr Med Res Opin* 2013;29:63–76; 8. Pinto M *et al. J Neurol Sci* 2019;403:1–6; 9. Gertz M. *Am J Manag Care* 2017;23:S107–12

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Korelacja genotyp-fenotyp w amyloidozie hATTR

- Niektóre mutacje TTR wiążą się z określonym fenotypem, jednakże większość z nich daje mieszany fenotyp kliniczny obejmujący polineuropatię i kardiomiopatię.[1–3]



hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; TTR, transtyretyna

1. Adams D *et al. Nature Rev Neurol* 2019;15:387–404; 2. Rapezzi C *et al. Eur Heart J* 2013;34:520–8; 3. Coelho T *et al. Curr Med Res Opin* 2013;29:63–76

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Strategie leczenia amyloidozy hATTR

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

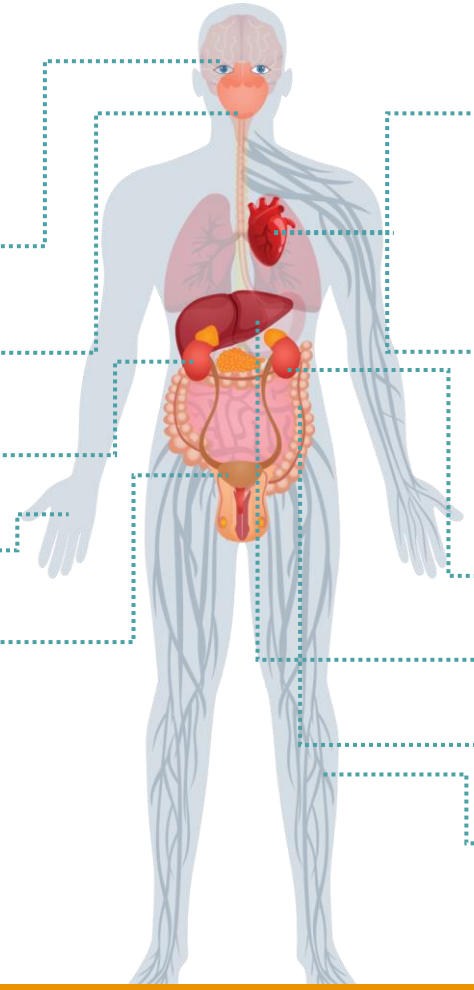
Leczenie amyloidozy hATTR

Cele leczenia	Dodatkowe względy
Spowolnienie lub odwrócenie postępu choroby	Badania genetyczne i poradnictwo dla członków rodziny
Postępowanie objawowe	Czas rozpoczęcia leczenia (szczególnie w przypadku przed objawowych nosicieli genu)
Poprawa jakości życia	

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Leczenie wspomagające amyloidozy[1]

Amyloidoza gałki ocznej	Witrektomia; trabekulektomia
Suchość w ustach	Diwodorofosforan potasu; Cewimelina
Niewydolność nerek	Hemodializa
Zespół cieśni nadgarstka	Operacja
Nietrzymanie moczu	Distygmina



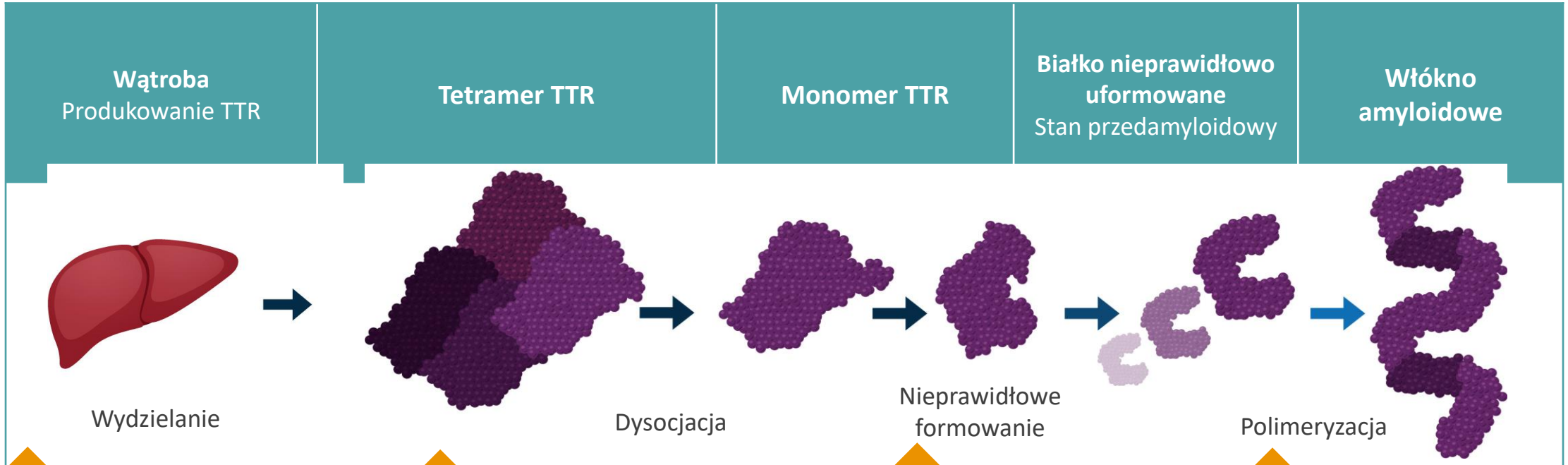
Rozrusznik serca; farmakoterapia	**Arytmia**
Diuretyki; inhibitory konwertazy angiotensyny	**Niewydolność serca**
Droksidopa; midodryna; metylosiarczan amezynium; fludrokortyzon; rajstopy uciskowe; pas brzuszny; unoszenie głowy	**Niedociśnienie ortostatyczne**
Erytropoetyna; żelazo	**Niedokrwistość**
Podawanie glukozy	**Hipoglikemia**
Loperamid	**Silna biegunka**
Pregabalina; gabapentin; amitryptylina; duloksetyna	**Ból neuropatyczny**

Pacjenci powinni być leczeni objawowo od momentu postawienia diagnozy[1] aby poprawić jakość życia

U pacjentów z amyloidozą hATTR należy leczyć typowe schorzenia, np. podawać insulinę w przypadku cukrzycy czy lewotyroksynę w przypadku niedoczynności tarczycy.
Ando Y *et al. Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Strategie leczenia amyloidozy hATTR



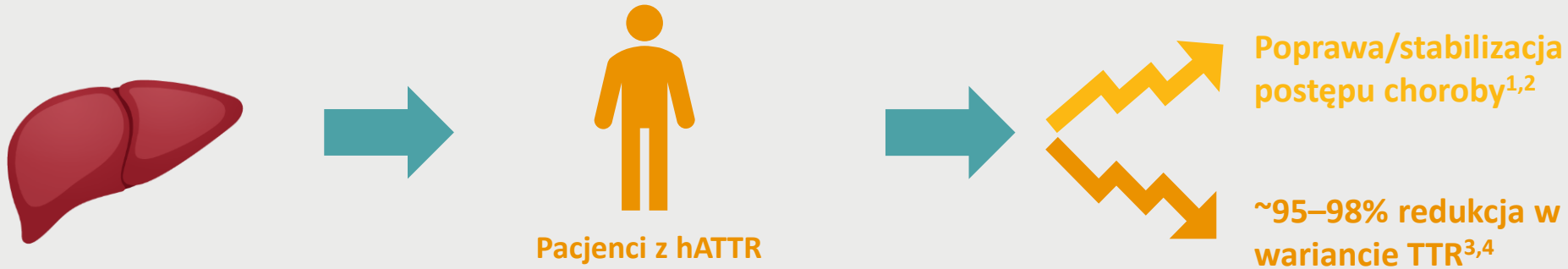
Tłumienie tworzenia amyloidogennego wariantu TTR	Stabilizatory tetramerów TTR	Hamowanie powstawania złogów amyloidu	Dysocjacja złogów amyloidu
• Przeszczep wątroby • **Inotersen** (ASO) • **Patisiran** (siRNA) • Fotokoagulacja laserowa siatkówki	• **Tafamidis** • **Diflunisal**	• TUDCA	• IDOX • Doksycyklina • Immunoterapia

ASO, Antysensowne oligonukleotydy; IDOX, 4'-jodo-4'-deoksydoksorubicyna; SAP, amyloid P w surowicy; siRNA, mały interferujący kwas rybonukleinowy; TTR, transtyretyna; TUDCA, kwas tauroursodeoksycholowy

Opracowano na podstawie Bulawa C *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109;9629–34 and Gertz MA. *Am J Manag Care* 2017;23:S107–S112

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Przesłanki do przeszczepienia wątroby



Skuteczny zwłaszcza u pacjentów z hATTR-PN z mutacją *Val30Met* oraz u młodszych pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą.[1,2]

Potencjalne wady:

- Ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym i dożywotnim stosowaniem leków immunosupresyjnych[1,2]
- Postęp choroby po przeszczepie wątroby obserwowano w tkance mięśnia sercowego w wyniku odkładania się wtTTR w istniejącej wcześniej macierzy[5,6]

hATTR-PN, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią; TTR, transtyretyna; wt, typu dzikiego

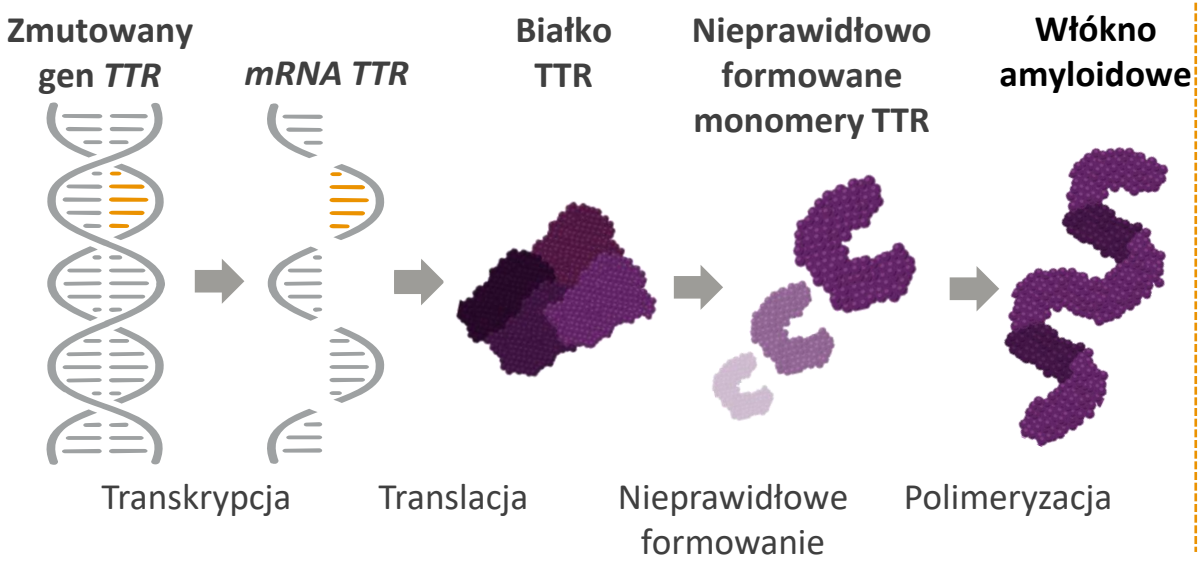
1. Sharma P *et al. Liver Transpl* 2003;9:1273–80; 2. Ericzon B-G *et al. Transplantation* 2015;99:1847–54; 3. Hawkins P *et al. Ann Med* 2015;47:625–38; 4. Ando Y *et al. Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31; 5. Ihse E *et al. J Mol Med* 2011;89:171–80; 6. Yamamoto S *et al. Am J Transplant* 2007;7:2597–604

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

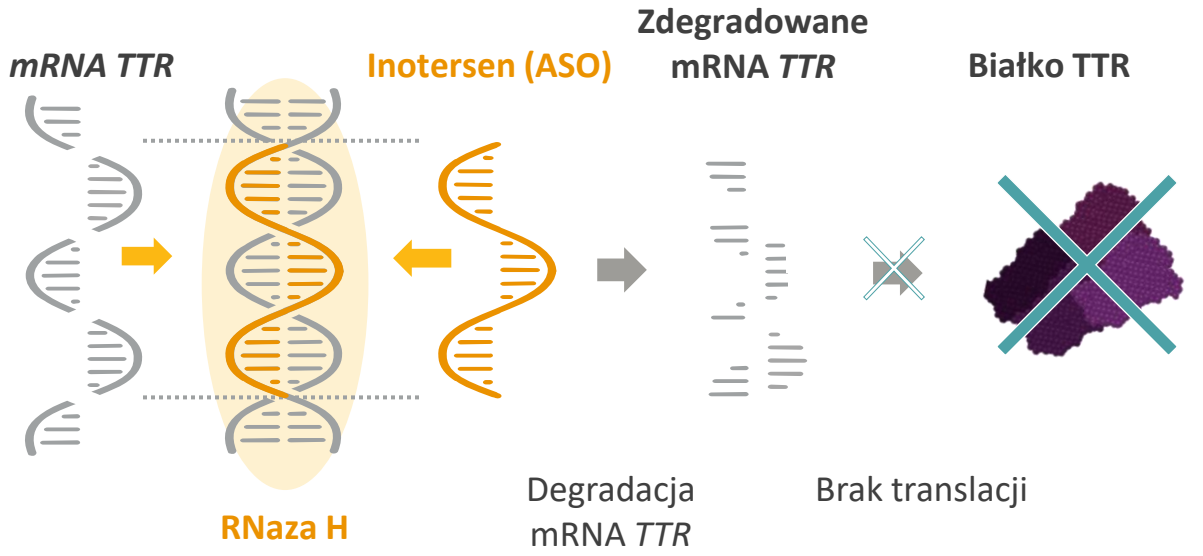
Mechanizm działania supresji TTR poprzez wyciszanie genu: Antysensowne oligonukleotydy (ASO)

Inotersen zaliczany do ASO, który zmniejsza syntezę białka TTR w wątrobie. Jest komplementarny dla regionu mRNA ludzkiego *TTR*, o którym wiadomo, że nie ulega mutacjom. Hybrydyzacja mRNA *TTR* i inotersenu powoduje degradację dostępnego do translacji *TTR* RNA przez RNazę H.[2,3] **Inotersen obniża poziom zarówno mutacji, jak i wtTTR[3]**

Brak leczenia[1]



Leczenie inotersenem



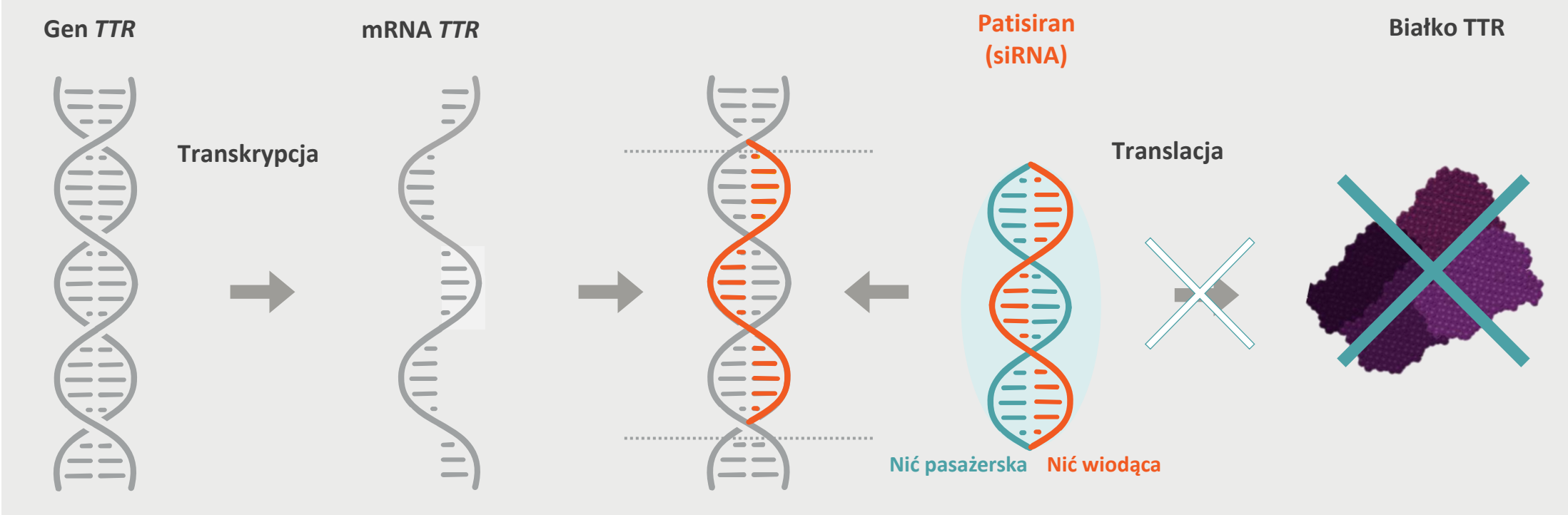
mRNA, matrycowy kwas rybonukleinowy; RNaza H, rybonukleaza H; TTR, transtyretyna; wt, typu dzikiego

1. Coelho T *et al. Curr Med Res Opin* 2013;29:63–76; 2. Gertz MA *et al. Exp Rev Clin Pharmacol* 2019;12:701–11; 3. Mathew V & Wang AK. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:1515–25

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Mechanizm działania supresji TTR poprzez wyciszanie genu: mały interferujący RNA

Patisiran to mały interferujący RNA (siRNA), który zmniejsza syntezę białka TTR w wątrobie poprzez ukierunkowanie na mRNA TTR, powodując degradację dostępnego do translacji RNA TTR[1]



Niebieski podłużny symbol to indukowany przez RNA kompleks wyciszający (RISC); mRNA, matrycowy kwas rybonukleinowy; TTR, transtyretyna

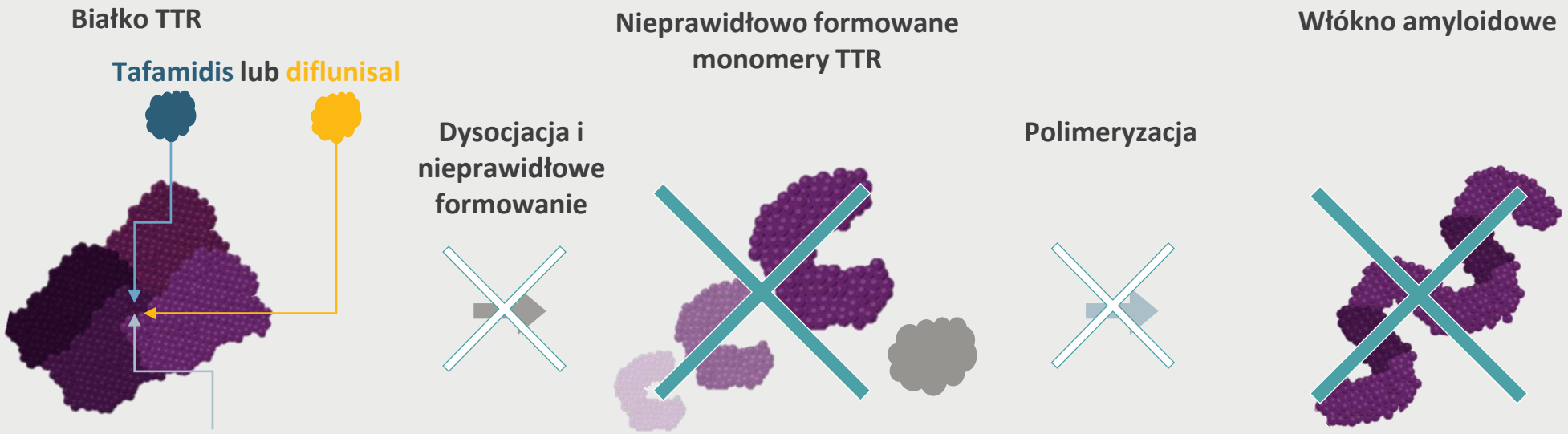
Rysunek zaczerpnięty z Gertz MA et al. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2019;12:701–11

1. Mathew V & Wang AK. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:1515–25

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Mechanizm działania: stabilizatory TTR

Tafamidis (lek modyfikujący przebieg choroby[1]) oraz **diflunisal** (NSAID[1]) są małymi molekułami, które wiążą się z miejscami wiązania tyroksyny w białkach TTR Stabilizują tetramery TTR, a następnie hamują uwalnianie monomerów TTR niezbędnych do amyloidogenezy.[2*z]

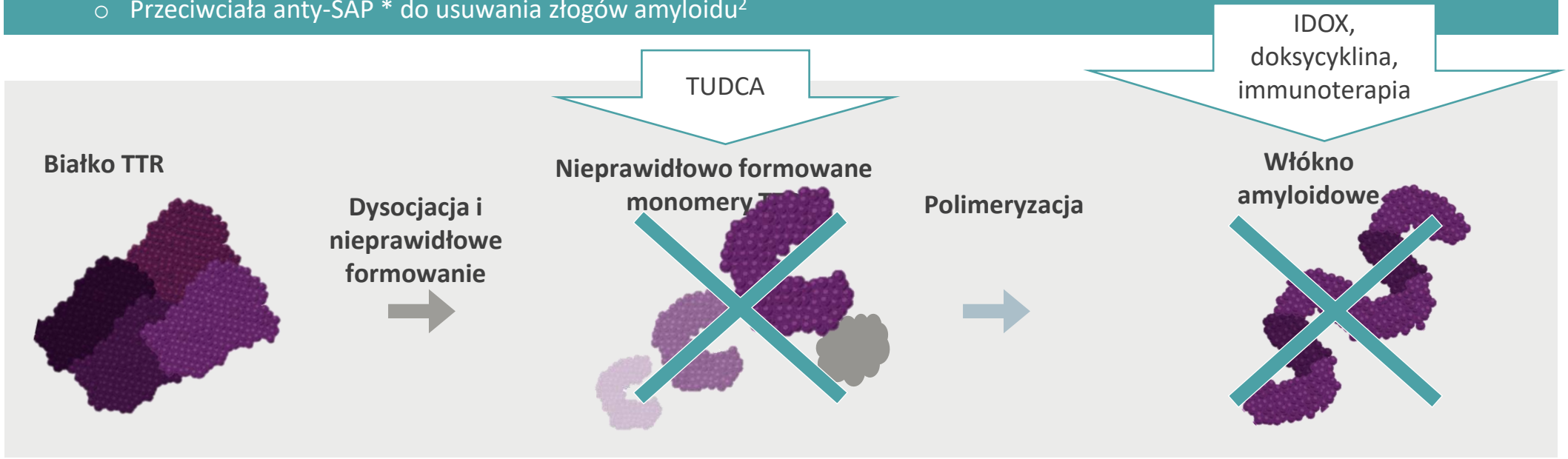


*Inne stabilizatory TTR są obecnie w fazie opracowywania[3]
NSAID, niesteroidowy lek przeciwzapalny; TTR, transtyretyna
1. Ando Y *et al. Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31; 2. Rosenblum H *et al. Circ Heart Fail* 2018;11:e004769; 3. AG10 in amyloid cardiomyopathy. NCT03458130. Dostępne na https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03458130 [dostęp od lutego 2021]

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Mechanizm działania: hamowanie i dysocjacja włókien amyloidowych

- TUDCA obniża liczbę błędnie sformowanych monomerów TTR, hamując powstawanie włókien amyloidowych[1]
- Szereg potencjalnych terapii rozkładających złogi amyloidu[2]:
  - **IDOX:** Wiąże się z włóknami amyloidowymi i powoduje ich szybką dysocjację[2]
  - **Doksycyklina:** Usuwa złogi włókien amyloidowych TTR[1]
  - **Immunoterapia**
    - Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko specyficznemu epitopowi obecnemu wyłącznie we włóknach amyloidowych.[2]
    - Przeciwciała anty-SAP * do usuwania złogów amyloidu[2]



*SAP jest głównym składnikiem złogów amyloidowych we wszystkich typach amyloidoz[1]
IDOX, 4'-jodo-4'-deoksydoksorubicyna; SAP, amyloid P w surowicy; TTR, transtyretyna; TUDCA, kwas tauroursodeoksycholowy
Cardoso I *et al. J Transl Med* 2010;8:74; 2. Ueda M & Ando Y. *Transl Neuro* 2014;3:19

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Dane z badań klinicznych dla inotersenu (NEURO-TTR)

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Informacje ogólne o badaniu

Informacje o badaniu nad NEURO-TTR[1,2]	
Faza	III
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie
Porównywane grupy	• Inotersen • Kontrola placebo
Liczba uczestników	172
Randomizacja	2:1 (inotersen: placebo)
Populacja chorych	hATTR-PN
Długość badania	15 miesięcy
Lokalizacja	24 ośrodki w 10 krajach*
Okres badania	Marzec 2013–Listopad 2017

Osoby prowadzące badanie nad NEURO-TTR

EUROPA

Carol Whelan, MD	Londyn, Wielka Brytania
David Adams, MD, PhD	Paryż, Francja
Giampaolo Merlini, MD	Pawia, Włochy
Giuseppe Vita, MD	Mesyna, Włochy
Hartmut H Schmidt, MD	Munster, Niemcy
Isabel Conceição, MD	Lizbona, Portugalia
Josep Gamez, MD, PhD	Barcelona, Hiszpania
Josep M Campistol, MD	Barcelona, Hiszpania
Teresa Coelho, MD	Porto, Portugalia
Violaine Plante-Bordeneuve, MD	Créteil, Francja

AMERYKA PÓŁNOCNA

Annabel K Wang, MD	Irvine, CA
Brian M Drachman, MD	Filadelfia, PA
John L Berk, MD	Boston, MA
Merrill D Benson, MD	Indianapolis, IN
Michael Polydefkis, MD, MHS	Baltimore, MD
Morie A Gertz, MD	Rochester, MN
Peter D Gorevic, MD	Nowy Jork, NY
Peter J Dyck, MD	Rochester, MN
Stephen B Heitner, MD	Portland, OR
Thomas H Brannagan III, MD	Nowy Jork, NY

AMERYKA POŁUDNIOWA/AUSTRALAZJA

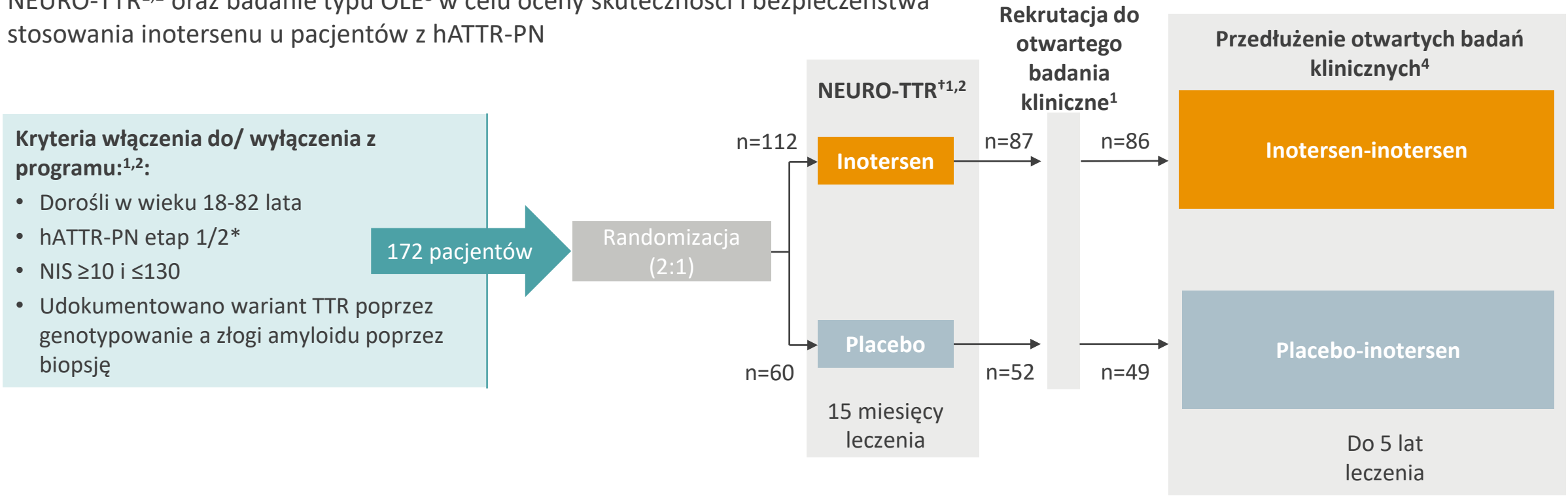
Acary S Bulle Oliveira, MD	São Paulo, Brazylia
Edward Gane, MD	Auckland, Nowa Zelandia
Fabio A Barroso, MD	Buenos Aires, Argentyna
Márcia Waddington-Cruz, MD, PhD	Rio de Janeiro, Brazylia
Morton Scheinberg, MD	São Paulo, Brazylia

*Argentyna, Brazylia, Francja, Niemcy, Włochy, Nowa Zelandia, Portugalia, Hiszpania, Wielka Brytania, USA
hATTR-PN, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią; TTR, transtyretyna
1. Badanie NEURO-TTR . NCT01737398. Dostępne na https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737398 [dostęp od lutego 2021];
2. Benson MD *et al.* *N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Plan badania i główne kryteria

Międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy nad NEURO-TTR[1,2] oraz badanie typu OLE[3] w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inotersenu u pacjentów z hATTR-PN

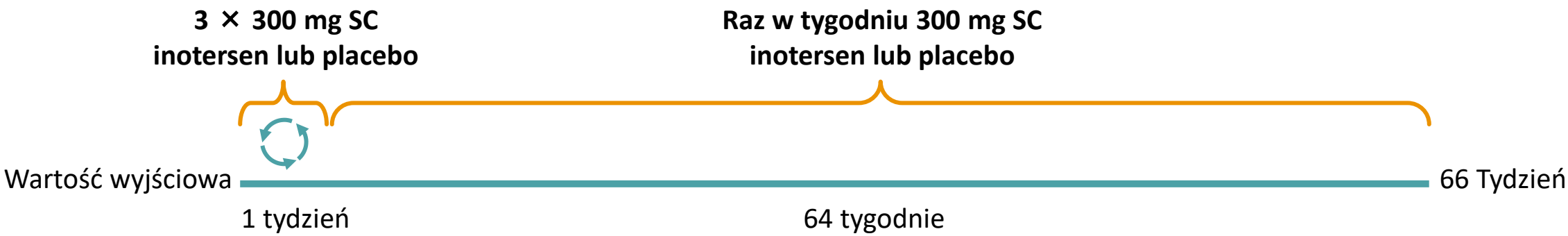


*Etap 1: ambulatoryjny; Etap 2: ambulatoryjny z asystą; †Wartości n dla NEURO-TTR oznaczają liczbę pacjentów poddanych systemowi randomizacji i leczeniu. Ogółem 139 pacjentów (80,3%) ukończyło badanie NEURO-TTR, a >95% pacjentów, którzy zakończyli dawkowanie, uczestniczyło w OLE; hATTR-PN, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa z polineuropatią; HF, niewydolność serca; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; NIS, skala stopnia uszkodzenia nerwów; OLE, przedłużenie otwartych badań klinicznych; PN, polineuropatia; TTR, transtyretyna

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31; 2. NEURO-TTR trial. NCT01737398. Dostępne na https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737398 [dostęp od lutego 2021]; 3. OLE NEURO-TTR trial. NCT02175004. Dostępne na https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175004 [dostęp od lutego 2021]; 4. Brannagan T *et al*. Zaprezentowane na II Europejskim Spotkaniu dotyczącym Amyloidozy ATTR. Berlin, Niemcy, 1–3 września 2019

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Harmonogram dawkowania



- Pacjenci otrzymali po trzy wstrzyknięcia SC po 300 mg placebo lub inotersenu w pierwszym tygodniu w celu osiągnięcia prawie stałego poziomu leku, a następnie raz w tygodniu wstrzyknięcie SC przez następne 64 tygodnie.[1]
- 13 z 67 dawek (19%) musiało być podanych podczas wcześniej ustalonych wizyt klinicznych[1]
- Wszystkie pozostałe dawki mogą być podawane w domu przez pacjenta, przeszkolonego członka rodziny lub pracownika służby zdrowia[1]
- Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementy witaminy A (~3000 IU) w celu złagodzenia wszelkich skutków niskiego poziomu TTR we krwi[1]

IU, jednostka międzynarodowa; SC, podskórne; TTR, transtyretyna

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Stratyfikacja pacjentów i definicja podzbioru dla kardiomiopatii (CM-ECHO)

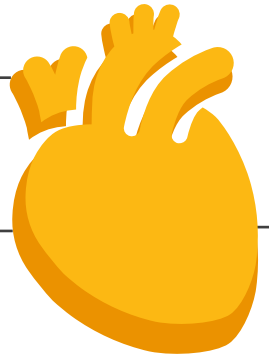
- Stratyfikacja pacjentów z NEURO-TTR (N=172) na trzy kategorie[1]:

Kategorie stratyfikacji	Czynnik stratyfikujący, n (%)	
Mutacja	*Val30Met TTR,* 89 (52)	*Non-Val30Met TTR,* 83 (48)
Stadium choroby*	Stadium 1, 116 (67)	Stadium 2, 56 (33)
Wcześniejsze leczenie	Za pomocą tafamidis lub diflunisal, 99 (58)	Nieznane, 73 (42)

- Kryteria dla uczestników z kardiomiopatią (CM-ECHO)[1]:

Brak wywiadu dotyczącego utrzymującego się nadciśnienia tętniczego (≥150 mm Hg) w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym

Istniejące kliniczne rozpoznanie kardiomiopatii na podstawie biopsji serca, echo serca lub innych† określonych przez badacza podczas badania przesiewowego



Grubość ściany lewej komory ≥13 mm w wyjściowym przezklatkowym echo serca, stwierdzona przez głównego recenzenta

*Etap 1: ambulatoryjny; Etap 2: ambulatoryjny z asystą; †Inne obejmowały scyntygrafię serca, rezonans magnetyczny serca, elektrokardiografię spójną z kardiomiopatią amyloidową, tomografię rezonansu magnetycznego klatki piersiowej oraz diagnostykę zaburzeń rytmu serca zgodną z etiologią amyloidową[1]
CM-ECHO, hATTR z kardiomiopatią; ECHO, echokardiografia; TTR, transtyretyna
1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Punkty końcowe i oceny

Pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności	Pozostałe punkty końcowe	Oceny bezpieczeństwa i tolerancji
Badanie podwójnie zaślepione		
mNIS+7$_{IONIS}$ wynik złożony; Norfolk QoL-DN wynik łączny[1]*	Obszar objawów Norfolk QoL-DN[1]*; Norfolk QoL-DN funkcjonowanie fizyczne/ obszar neuropatii włókien grubych[1]*; BMI[1†]; GLS przez echo serca w CM-ECHO[1†]; SF-36 PCS lub MCS[2‡]	TEAEs[2¥]; kliniczne badania laboratoryjne[1,2†¥]; parametry życiowe[2¥]; 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram[2¥]; elektroretinografia w celu wykrycia wczesnych objawów niedoboru witaminy A[2¥]
Przedłużenie otwartych badań klinicznych[3]		
Ciśnienie krwi[§]; tętno[§]; waga ciała[§]; QTcF z echo serca[§]; leki przyjmowane jednocześnie[§]; badanie okulistyczne (ostrość widzenia)[§]; elektroretinografia (wykrywanie światła)[§]	mNIS+7$_{IONIS}$[¶]; NIS[§#]; Norfolk QoL-DN[§¶#]; mBMI[¶]; BMI[¶]; PND[§¶#], TTR oraz RBP4[§¶#]	TEAEs; kliniczne badania laboratoryjne[§]

*Zmiana od wartości wyjściowej do tygodnia 66[1]; [†]Zmiana od wartości wyjściowej do tygodnia 651; [‡]Zmiana od wartości wyjściowej do tygodnia 652 ‡Od momentu podania pierwszej dawki do zakończenia badania (w tym okres obserwacji po zakończeniu badania)[2];
[§]Zmiana od wartości wyjściowej do tygodnia 52 w roku 5; [¶]Zmiana od wartości wyjściowej do tygodnia 78 i 156; [#]Zmiana od wartości wyjściowej do tygodnia 52 roku 4
BMI, wskaźnik masy ciała; CM-ECHO, hATTR z kardiomiopatią; ECHO, echokardiografia; GLS, globalne odkształcenie podłużne; mBMI, zmodyfikowany wskaźnik masy ciała; MCS, skala poziomu aktywności umysłowej; mNIS+7$_{IONIS}$, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; NIS, skala stopnia uszkodzenia nerwów; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia z neuropatią cukrzycową; PCS, skala poziomu aktywności fizycznej; PND, skala niepełnosprawności w związku z polineuropatią; QTcF, QT korekcja wzorem Fridericia; RBP4, białko wiążące retinol typu 4; SF-36, 36-punktowy krótki kwestionariusz dotyczący zdrowia; TEAE, zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; TTR, transtyretyna

1. NEURO-TTR trial. NCT01737398. Dostępne na https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737398 [dostęp od lutego 2021];
2. Benson MD et al. *N Engl J Med* 2018;379:22–31;
3. OLE NEURO-TTR trial. NCT02175004. Dostępne na https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175004 [dostęp od lutego 2021]

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Skala mNIS+7IONIS równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności

mNIS+7$_{IONIS}$

- Składa się z dwóch testów (NIS, zmodyfikowany +7), z których każdy zawiera cztery elementy
- Wynik złożony waha się od -22,3 do 346,3 punktów[1]
- Wyższy wynik złożony wskazuje na gorsze funkcjonowanie; obniżenie wyniku wskazuje na poprawę.[1,2]
- Zmiana o dwa punkty została zdefiniowana jako minimalna zmiana, istotna z klinicznego punktu widzenia.[1]

Próba	Element	Wynik minimalny	Wynik maksymalny
NIS	Nerwy czaszkowe	0	40
	Osłabienie mięśni	0	152
	Odruchy	0	20
	Czucie	0	32
Zmodyfikowany +7	Tętno przy głębokim oddychaniu*	–3,72	3,72
	Przewodnictwo nerwowe*	–18,6	18,6
	Siła nacisku	0	40
	Ból spowodowany gorącem	0	40
mNIS+7$_{IONIS}$	**Wynik złożony**	**–22,3**	**346,3**

*W oparciu o odchylenie standardowe
mNIS+7IONIS, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; NIS, skala stopnia uszkodzenia nerwów
1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31; 2. Berk JL *et al. JAMA* 2013;310:2658–67

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Skala Norfolk QoL-DN równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności

Norfolk QoL-DN

- Kwestionariusz z 35 pytaniami obejmującymi pięć obszarów[1]
- Całkowita liczba punktów waha się od -4 do 136 punktów[1]
- Wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość życia[1]
- Wykazano, że całkowity wynik Norfolk QoL-DN rozróżnia stadia choroby, z ~ 1-punktową zmianą przypadającą na 1-punktową zmianę w NIS we wczesnych stadiach choroby[1,2]

Norfolk QoL-DN został włączony na wniosek organu regulacyjnego, ponieważ wykazano, że jest on wiarygodnym wskaźnikiem ciężkości choroby[2]

Obszar		Wynik minimalny	Wynik maksymalny
Objawy		0	32
Funkcjonowanie fizyczne/ neuropatia grubych włókien		–4	56
Neuropatia cienkich włókien		0	16
Neuropatia grubych włókien		0	12
Czynności życia codziennego		0	20
Norfolk QoL-DN	**Razem**	**–4**	**136**

NIS, skala stopnia uszkodzenia nerwów; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31; 2. Vinik EJ *et al. J Peripher Nerv Syst* 2014;19:104–14

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Analiza statystyczna: Badanie podwójnie zaślepione*[1]

	Punkty końcowe w ocenie skuteczności	Punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa
Pacjenci	Wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i którzy po wizycie początkowej mieli co najmniej jedną ocenę skuteczności w skali mNIS + 7 IONIS lub sumarycznego wyniku Norfolk QoL-DN	Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Analiza	• MMRM • Pierwszorzędowe punkty końcowe: ranking (test mNIS+7_{IONIS} pierwszy a Norfolk QoL-DN drugi)*†	MMRM

Wszystkie testy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu testów dwustronnych z poziomem alfa 5%

*Metody analiz statystycznych zastosowanych w otwartych badaniach NEURO-TTR nie są obecnie dostępne; †Nie wprowadzono dostosowań do wielokrotnych testów MMRM, model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami; mNIS+7_{IONIS}, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Wyniki NEURO-TTR

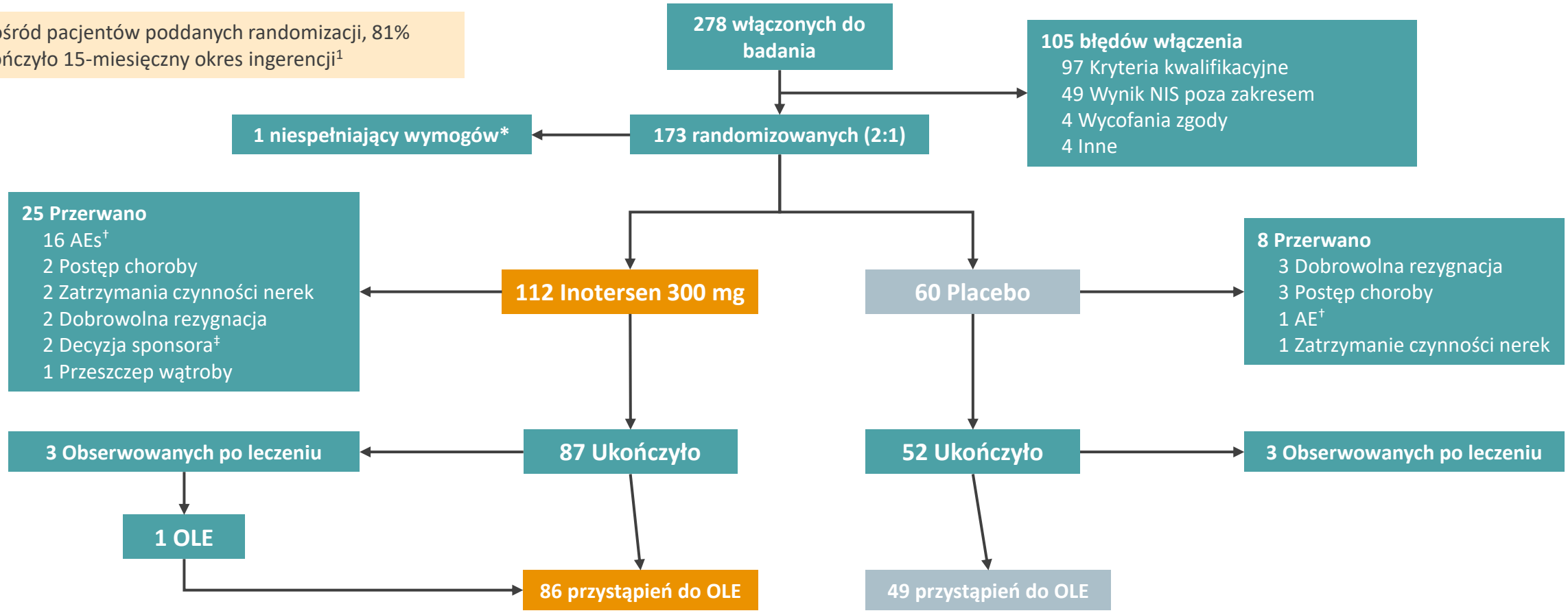
rare strength

Charakterystyka i predyspozycje pacjentów

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Przepływ uczestników badania

Spośród pacjentów poddanych randomizacji, 81% ukończyło 15-miesięczny okres ingerencji[1]



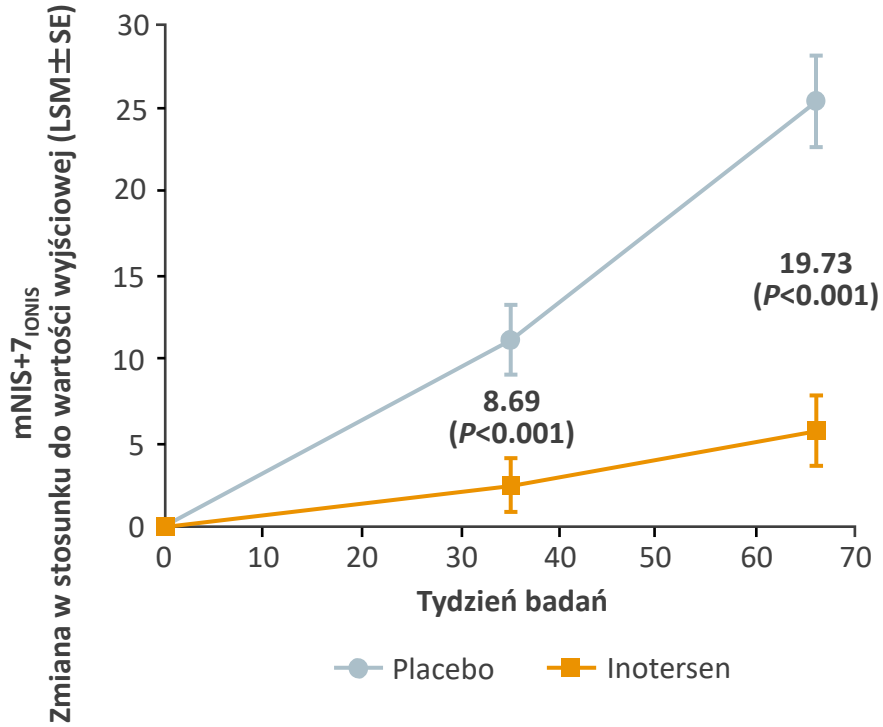
*Pomyłkowa randomizacja i nie podjęcie próbnego schematu leczenia; †Zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania inotersenu były: małopłytkowość, wzdęcie brzucha; perforacja jelit, nudności, wymioty, gorączka, nadwrażliwość, zmniejszona liczba płytek krwi, wyniszczenie, artralgia, mialgia, pląsawica, otępienie, udar zatorowy, krwotok śródczaszkowy, mielopatia, mioklonie, ostre uszkodzenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, świąd, siateczkowate rumieniowe zapalenie błon śluzowych, zakrzepica żył głębokich; U 6 z 16 pacjentów przerwano podawanie inotersenu z powodu licznych zdarzeń niepożądanych Zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania placebo były ból, zwiększenie masy ciała i ból stawów. ‡Spośród dwóch pacjentów z grupy otrzymującej inotersen, którzy przerwali badanie z powodu wycofania ich przez sponsora, jeden pacjent, którego dane zostały odślepione w celu monitorowania bezpieczeństwa, mógł zostać włączony do badania OLE.
AE, zdarzenia niepożądane; NIS, skala stopnia uszkodzenia nerwów; OLE, przedłużenie otwartych badań klinicznych

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

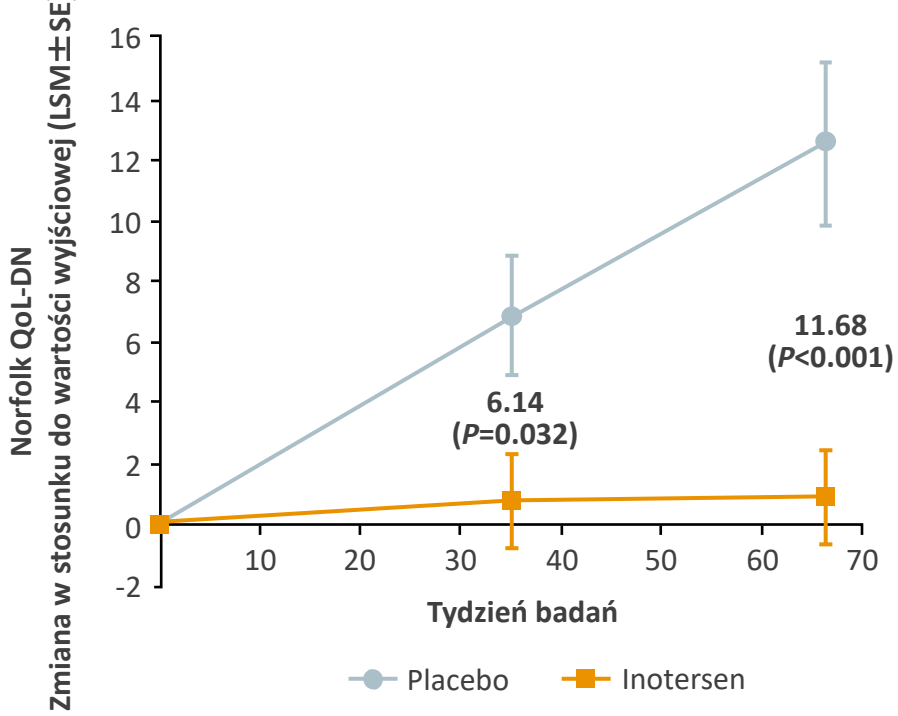
NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności: badanie podwójnie zaślepione

Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w mNIS+7$_{IONIS}$ wynik złożony w 66. tygodniu



Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu Norfolk QoL-DN w 66. tygodniu



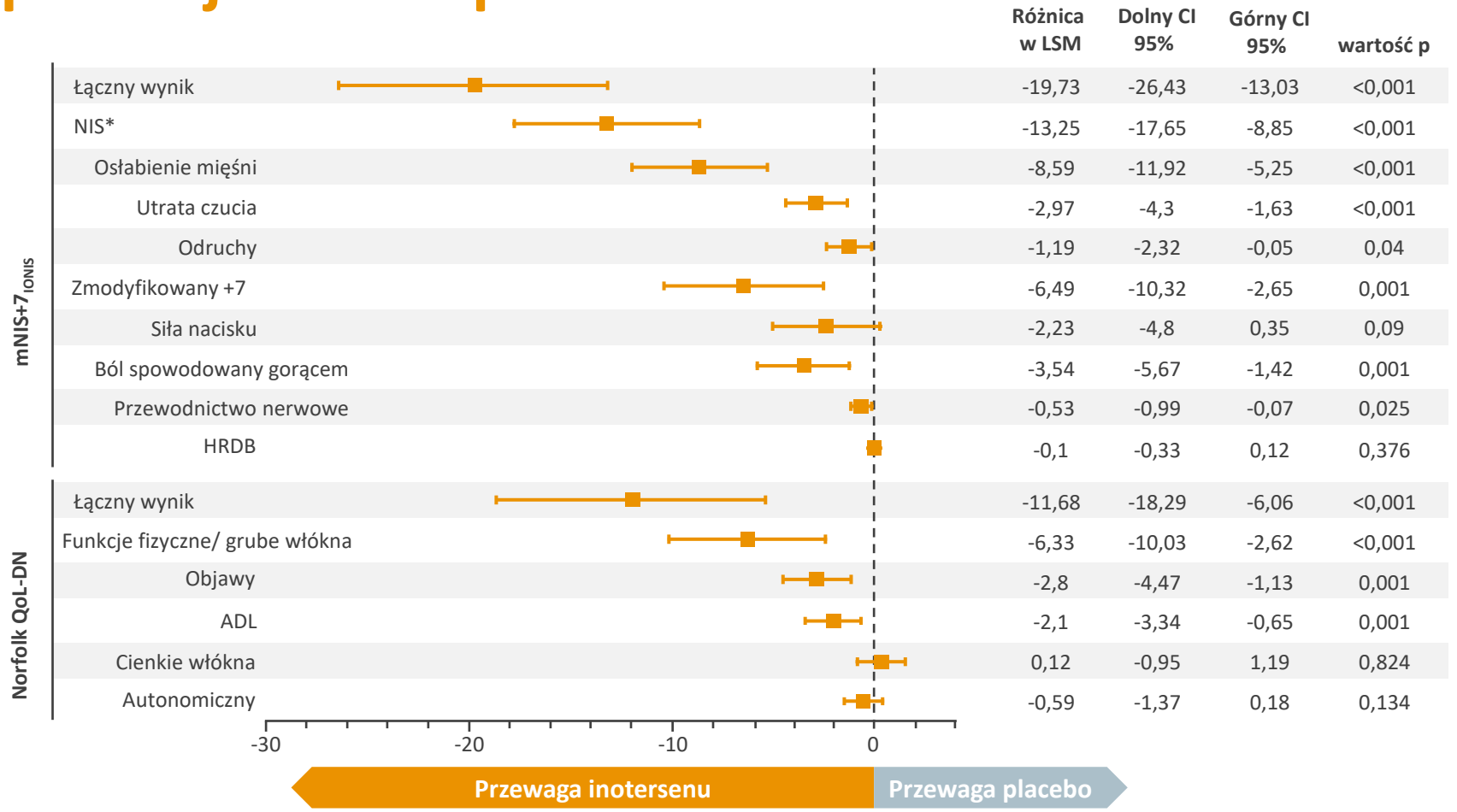
Stwierdzono znaczącą poprawę zarówno w mNIS+7$_{IONIS}$ jak i w Norfolk QoL-DN w 66. tygodniu leczenia inotersenem w porównaniu z placebo.[1]

LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; mNIS+7$_{IONIS}$, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; SE, błąd standardowy

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Wpływ leczenia na wyniki elementów/podelementów w mNIS+7IONIS i wyniki w obszarze Norfolk QoL-DN: badanie podwójnie zaślepione



W każdym elemencie/podelemencie w mNIS+7 i w każdym obszarze w Norfolk QoL-DN przewaga inotersenu nad placebo[1]

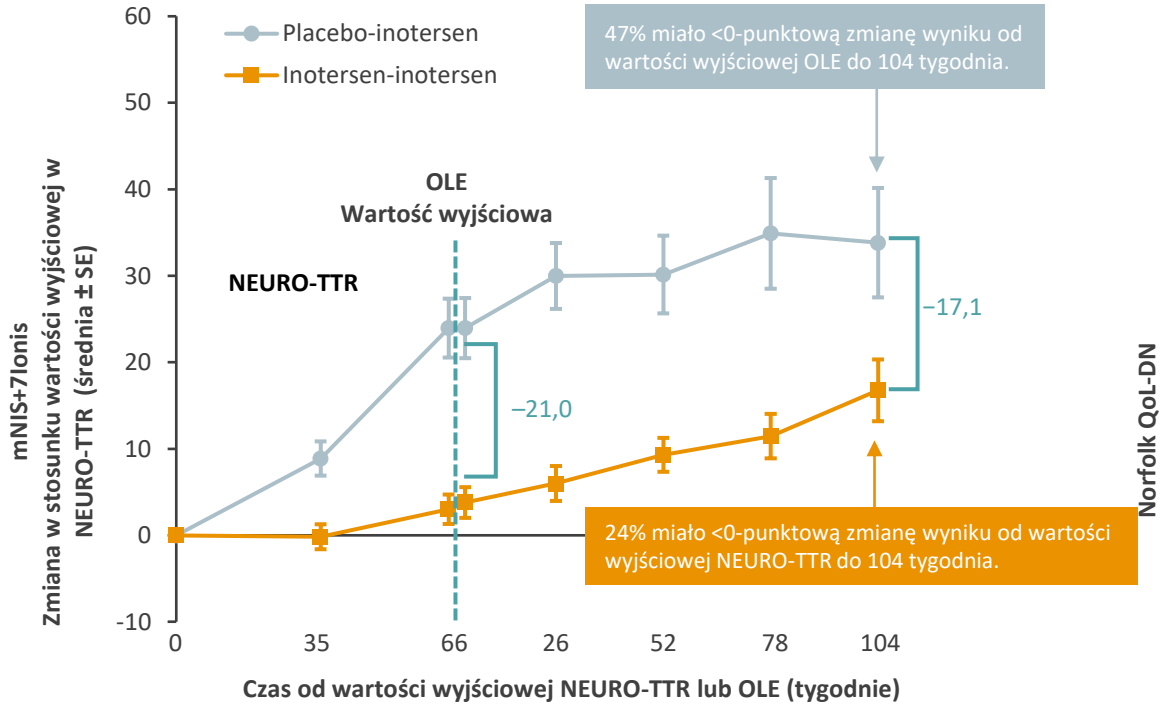
*Element "nerwy czaszkowe" w NIS nie został uwzględniony w wynikach, ponieważ większość pacjentów nie miała upośledzenia tego elementu na poziomie podstawowym ani w jakimkolwiek czasie po poziomie podstawowym, a zatem zmiany nie mogły być analizowane.[1]

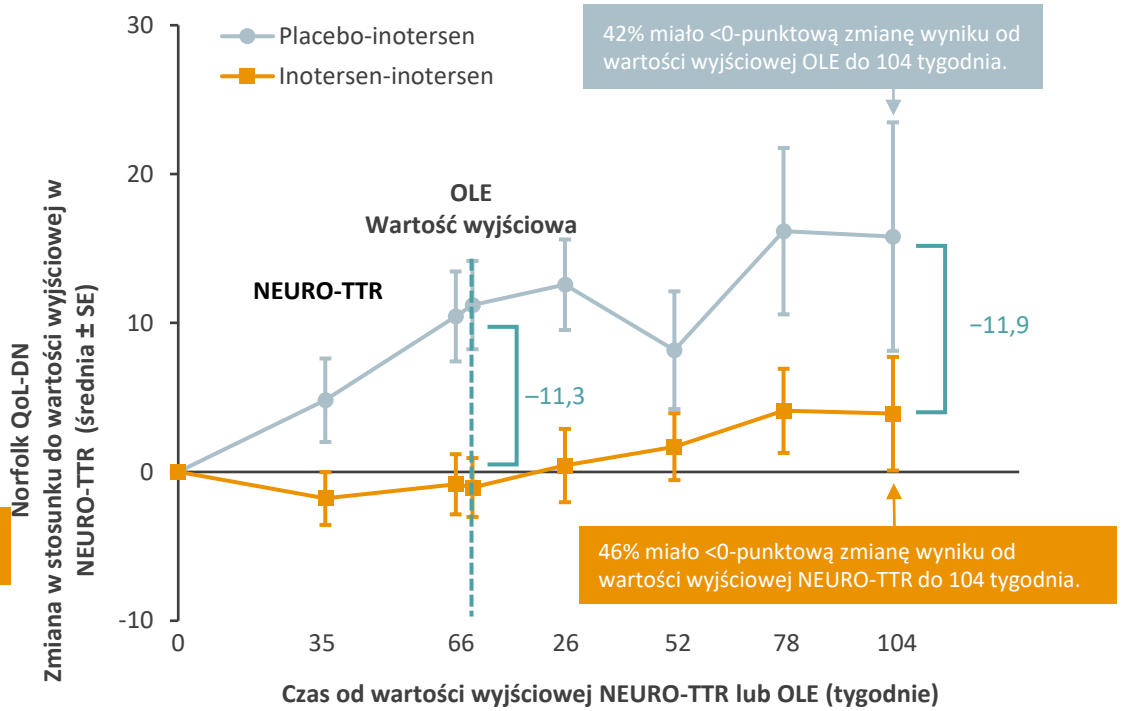
ADL, czynności życia codziennego; CI, przedział ufności; Fx, funkcja; HRDB, tętno przy głębokim oddychaniu; Lg, grube; LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; NIS, skala stopnia uszkodzenia nerwów; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej

1. Benson MD et al. N Engl J Med 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Pierwszorzędowe punkty końcowe (mNIS+7$_{IONIS}$ i Norfolk QoL-DN): badanie podwójnie zaślepione i otwarte badania kliniczne





Placebo-inotersen, n	49	50	49	47	34	22	19
Inotersen-inotersen, n	80	79	80	78	70	53	39

Placebo-inotersen, n	50	50	49	46	38	22	19
Inotersen-inotersen, n	79	78	78	78	76	53	41

[a]Na poziomie wyjściowym OLE, średnia (SD) wyniki mNIS+7 wynosiły 98,7 (51,1) i 85,8 (41,1) odpowiednio dla placebo-inotersen (n=49) oraz inotersen-inotersen (n=80); [b]Na poziomie wyjściowym NEURO-TTR, średnia (SD) wyniki mNIS+7 wynosiły 74,4 (40,1) i 81,8 (38,0) odpowiednio dla placebo-inotersen (n=50) i inotersen-inotersen (n=81); [c]Na poziomie wyjściowym OLE, średnia (SD) wyniki Norfolk QoL-DN wynosiły 60,1 (32,0) i 48,2 (29,2) odpowiednio dla placebo-inotersen (n=49) i inotersen-inotersen (n=78); [d]Na poziomie wyjściowym NEURO-TTR, średnia (SD) wyniki Norfolk QoL-DN wynosiły 49,0 (26.,) i 49,3 (27,0) odpowiednio dla placebo-inotersen (n=50) i inotersen-inotersen (n=80)

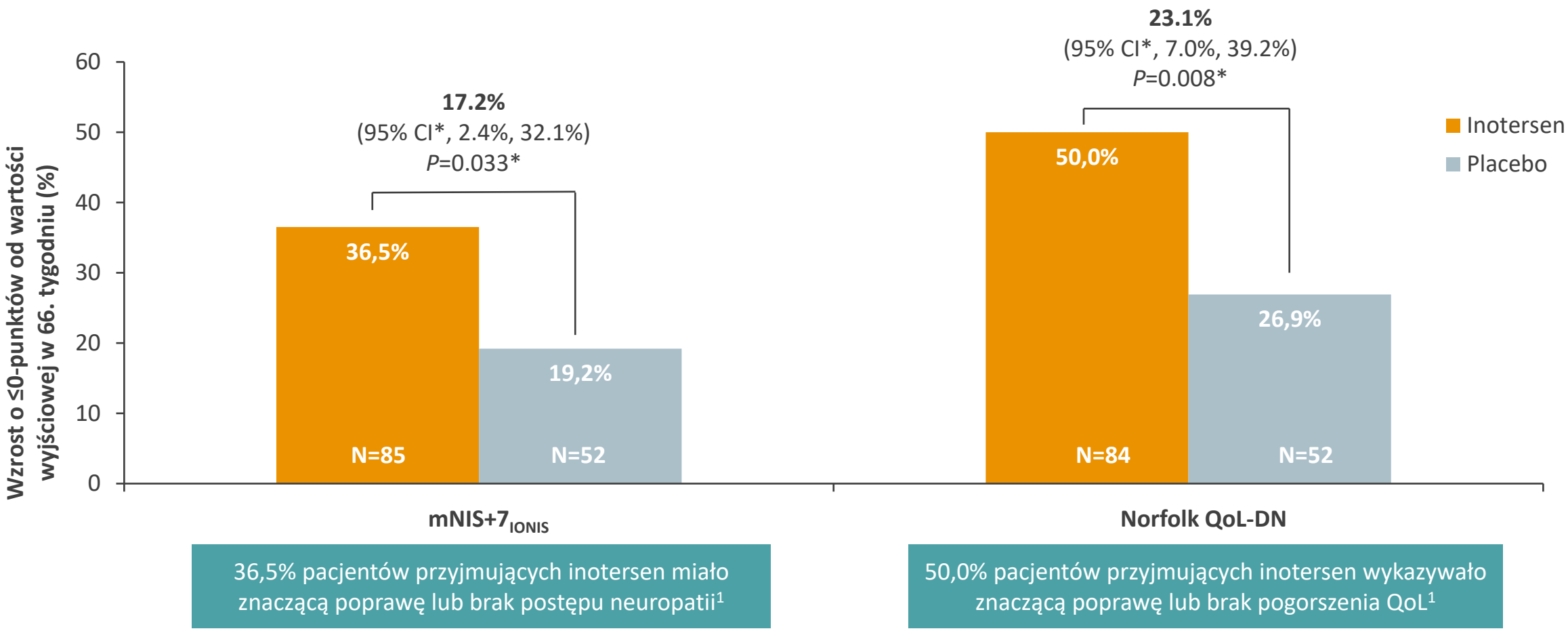
Populacja analizowana w tych danych obejmuje jedynie pacjentów, którzy kontynuowali badanie NEURO-TTR do badania OLE.

mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; OLE, przedłużenie otwartych badań klinicznych; PN, neuropatia obwodowa; QoL, jakość życia; SE, błąd standardowy TTR, transtyretyna

1. Brannagan T *et al.* Zaprezentowane na II Europejskim Spotkaniu dotyczącym Amyloidozy ATTR. Berlin, Niemcy, 1–3 września 2019

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie od wartości wyjściowej do 66. tygodnia bez progresji neuropatii: badanie podwójnie zaślepione



36,5% pacjentów przyjmujących inotersen miało znaczącą poprawę lub brak postępu neuropatii[1]

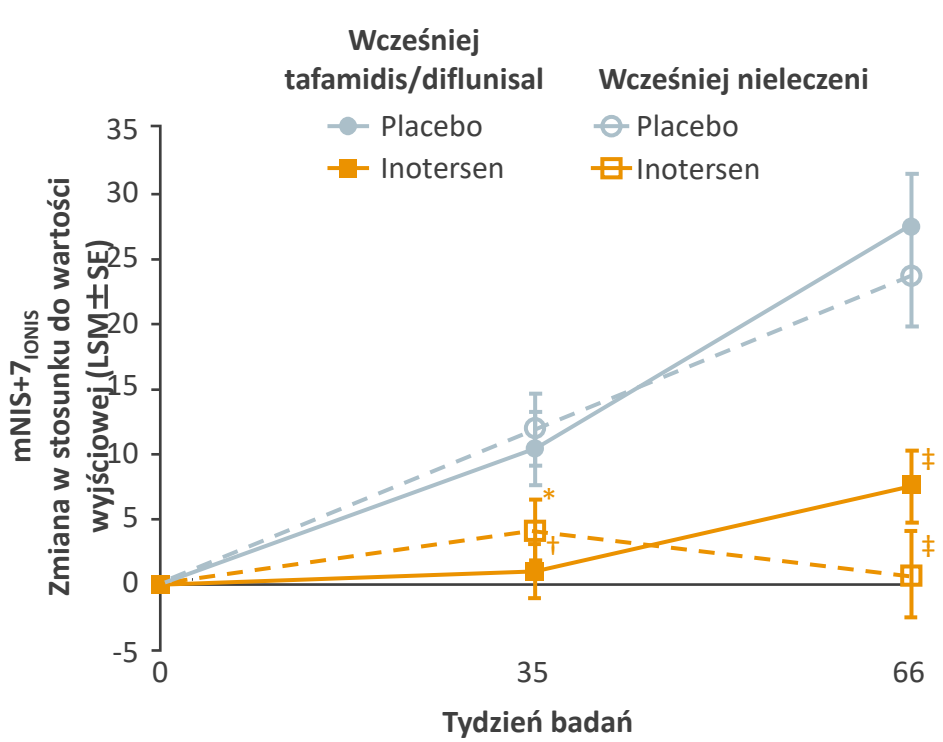
50,0% pacjentów przyjmujących inotersen wykazywało znaczącą poprawę lub brak pogorszenia QoL[1]

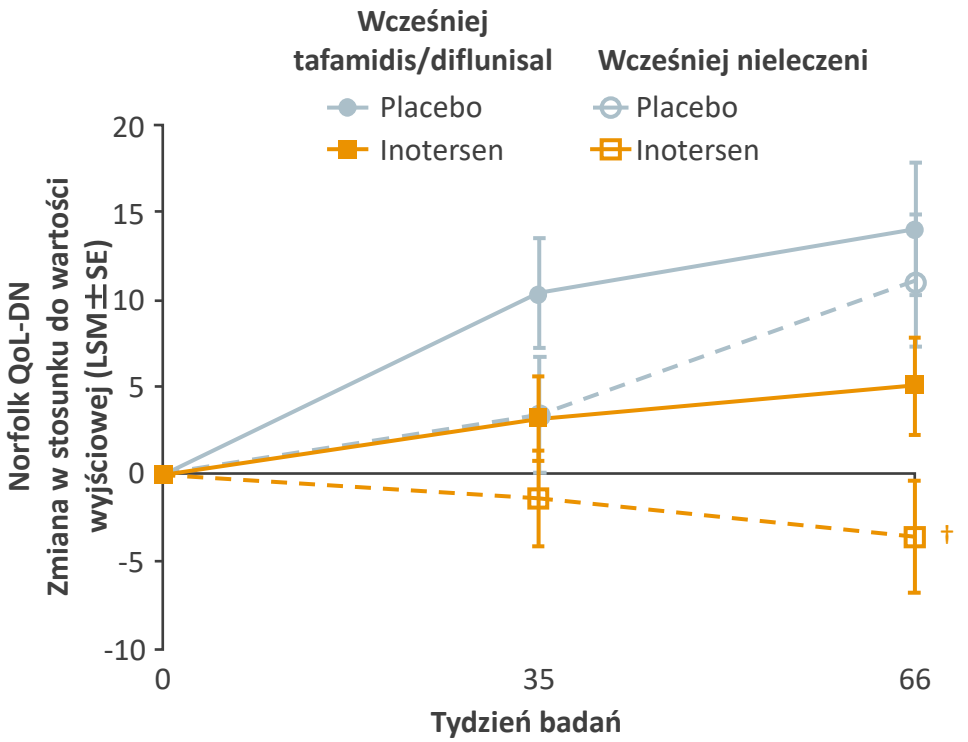
*Do oszacowania 95% CI i wartości P użyto metody Mantela-Haenszela.
Do analizy włączono pacjentów, którzy zakończyli leczenie i zostali poddani ocenie QoL-DN mNIS+7 lub Norfolk w 66. tygodniu (do 52 dni po podaniu ostatniej dawki leku)
CI, przedział ufności; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; OLE, przedłużenie otwartych badań klinicznych; QoL, jakość życia

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Pierwszorzędowe punkty końcowe stratyfikowane w zależności od wcześniejszego leczenia: badanie podwójnie zaślepione





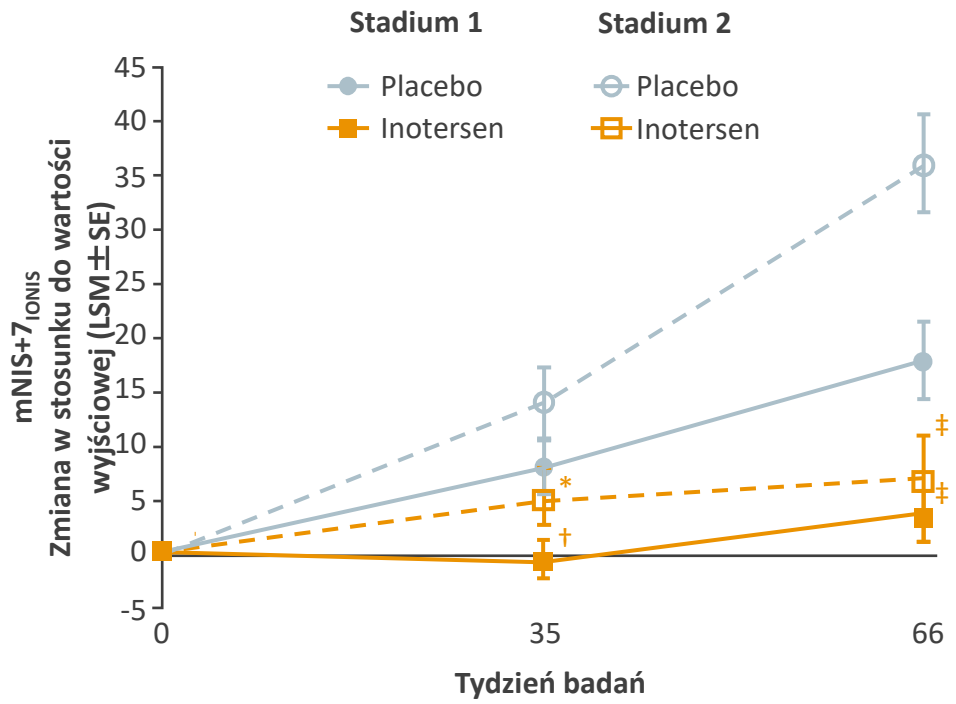
W 66 tygodniu zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie mNIS+7 i Norfolk QoL-DN w przypadku stosowania inotersenu w porównaniu z placebo, niezależnie od wcześniejszego leczenia[1]

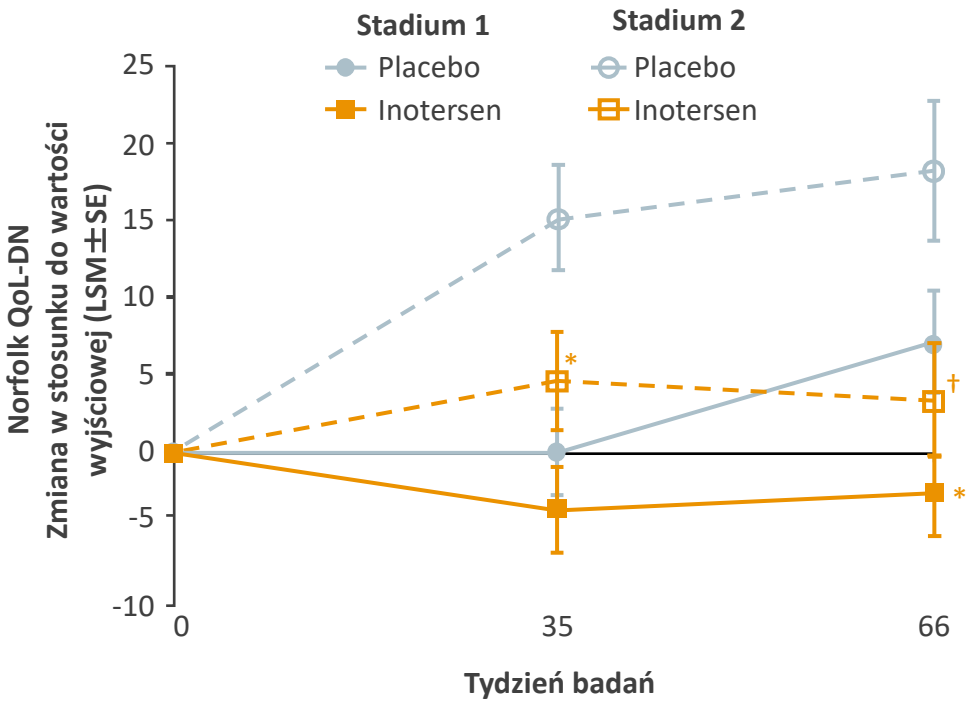
*P<0,05; †P<0,01; ‡P<0,001
LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; SE, błąd standardowy; Tx, leczenie

1. Benson MD et al. N Engl J Med 2018;379:2–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Pierwszorzędowe punkty końcowe stratyfikowane w zależności od 1 lub 2 stadium polineuropatii: badanie podwójnie zaślepione





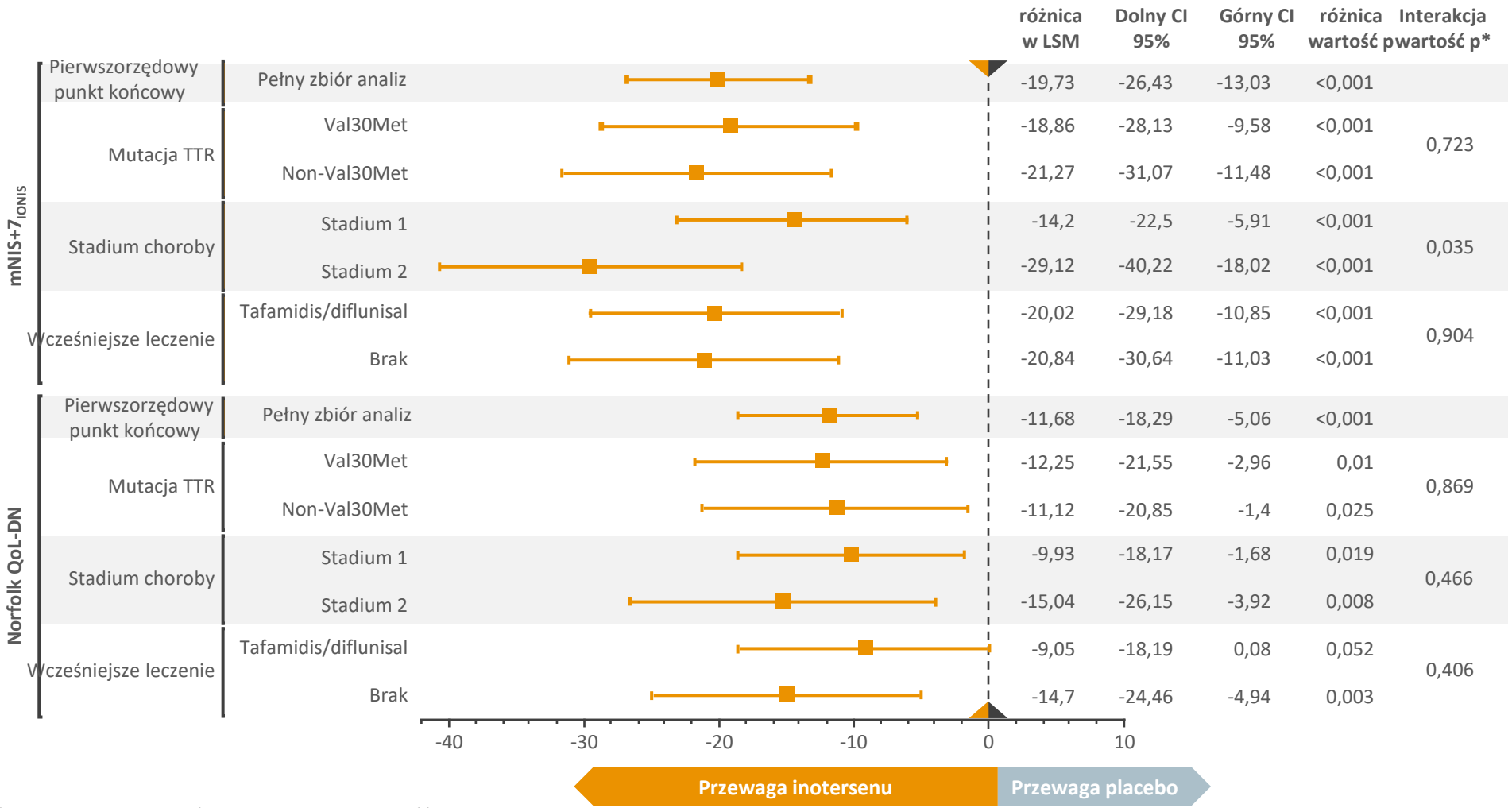
W 66 tygodniu zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie mNIS+7 i Norfolk QoL-DN w przypadku stosowania inotersenu w porównaniu z placebo, niezależnie od stadium choroby[1]

*P<0,05; †P<0,01; ‡P<0,001
LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; SE, błąd standardowy; Tx, leczenie

1. Benson MD et al. *N Engl J Med* 2018;379:2–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Wpływ leczenia na pierwszorzędowe punkty końcowe w zależności od czynnika stratyfikacji: badanie podwójnie zaślepione



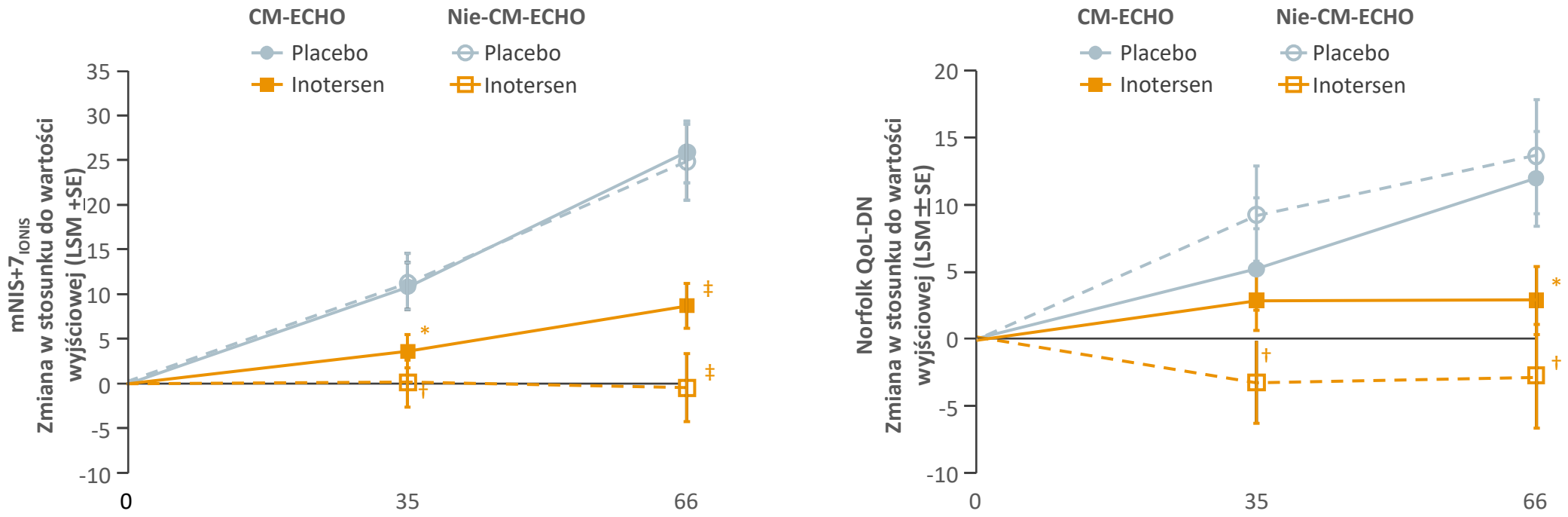
Wszystkie analizy podgrup w zależności od czynnika stratyfikacji wykazały znaczącą korzyść z zastosowania inotersenu w porównaniu z placebo w 66. tygodniu.[1]

*Interakcja w poszczególnych podgrupach wartość p w 66.tygodniu
CI, przedział ufności; Diff, różnica w; Interact, interakcja; LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; SE, błąd standardowy; TTR, transtyretyna

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Pierwszorzędowe punkty końcowe stratyfikowane w zależności od wartości wyjściowych stadium kardiomiopatii: badanie podwójnie zaślepione



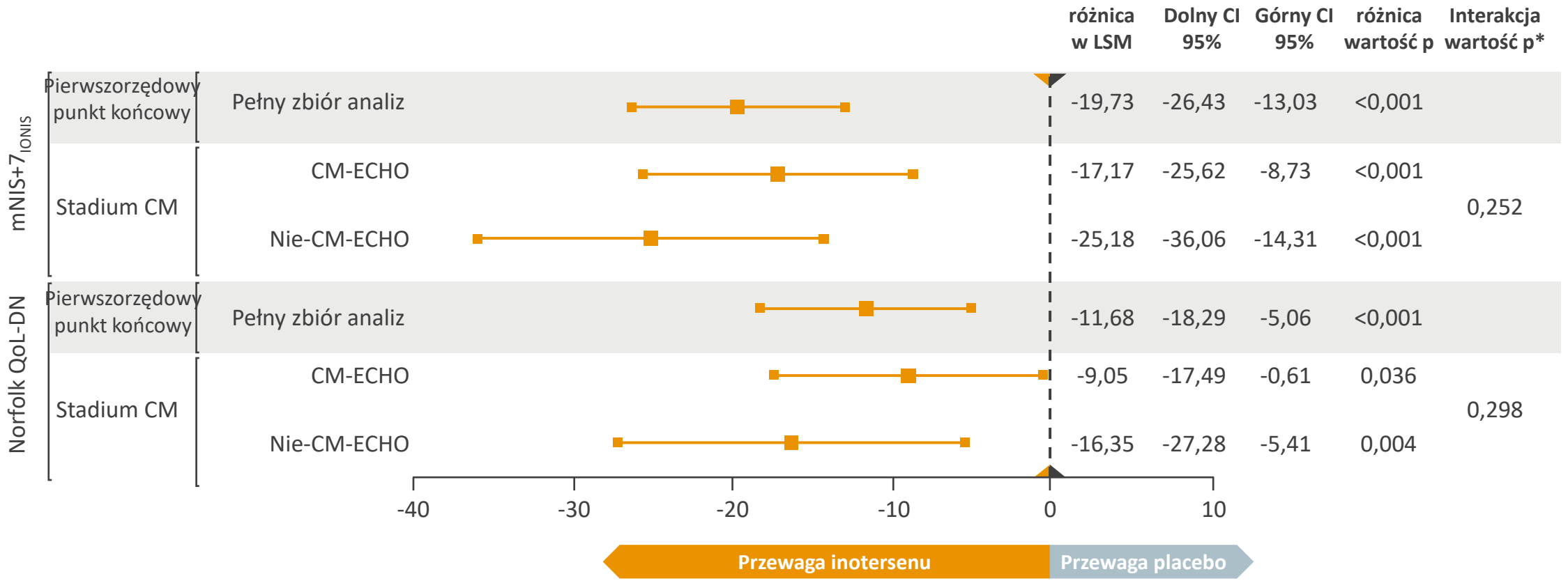
W 66. tygodniu zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie mNIS+7 i Norfolk QoL-DN w przypadku stosowania inotersenu w porównaniu z placebo, niezależnie od stadium kardiomiopatii[1]

*P<0,05; †P<0,01; ‡P<0,001
CM-ECHO, hATTR z kardiomiopatią; LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; SE, błąd standardowy; Tx, leczenie

1. Benson MD et al. N Engl J Med 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Wpływ leczenia na pierwszorzędowe punkty końcowe w zależności od wartości wyjściowych stadium kardiomiopatii: badanie podwójnie zaślepione



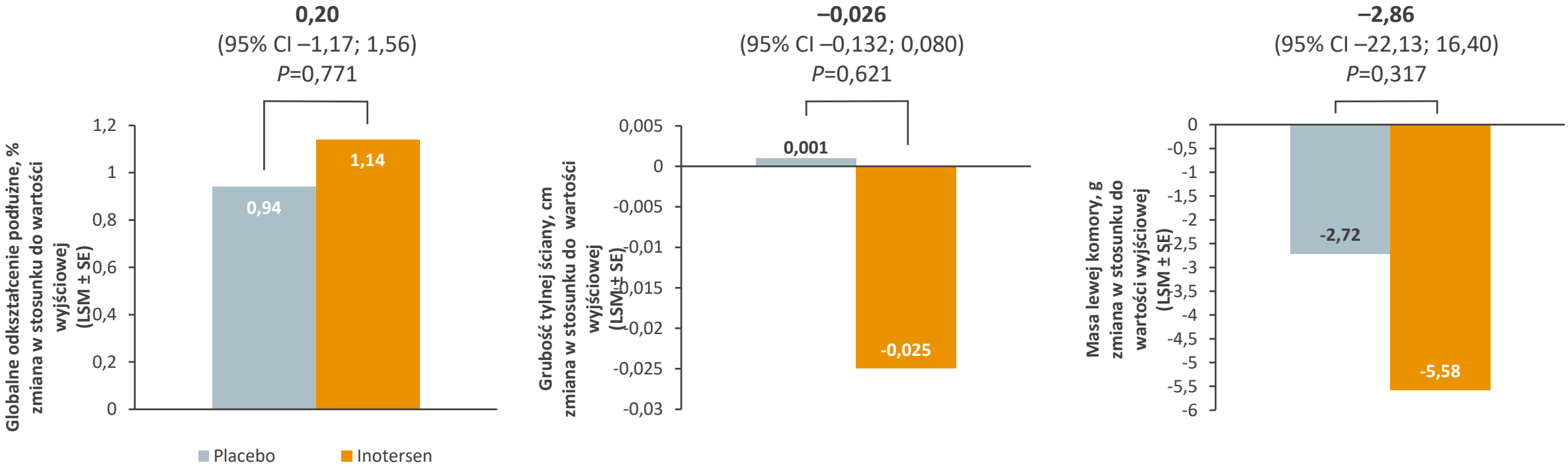
Wszystkie analizy podgrup w zależności od stadium kardiomiopatii wykazały znaczącą korzyść z zastosowania inotersenu w porównaniu z placebo w 66. tygodniu.

*Interakcja w poszczególnych podgrupach wartość p w 66.tygodniu
CI, przedział ufności; CM-ECHO, hATTR z kardiomiopatią; Diff, różnica w; Interact, interakcja; LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; SE, błąd standardowy; TTR, transtyretyna

1. Benson MD et al. *N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Parametry echo serca u pacjentów z kardiomiopatią na poziomie wyjściowym: badanie podwójnie zaślepione (1/2)



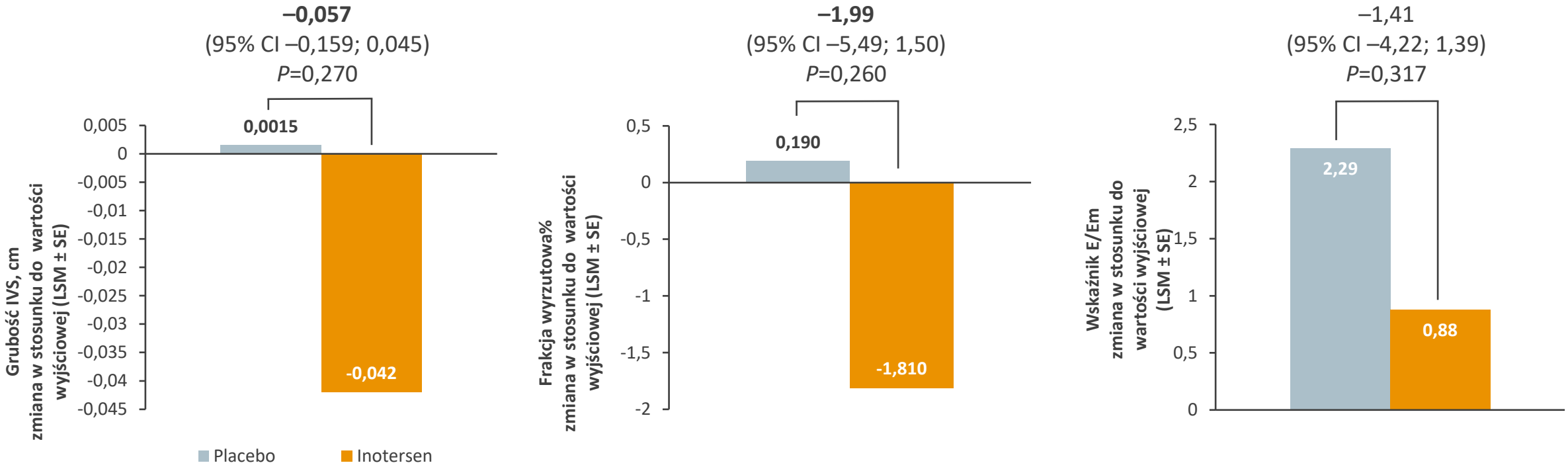
Globalne odkształcenie podłużne, grubość ściany tylnej (cm) i masa lewej komory (g) nie różniły się istotnie między grupami otrzymującymi inotersen i placebo po 15 miesiącach leczenia[1]

Analiza została przeprowadzona przy zastosowaniu modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami
CI, przedział ufności; ECHO, echokardiografia; LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; SE, błąd standardowy

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Parametry echo serca u pacjentów z kardiomiopatią na poziomie wyjściowym: badanie podwójnie zaślepione (2/2)



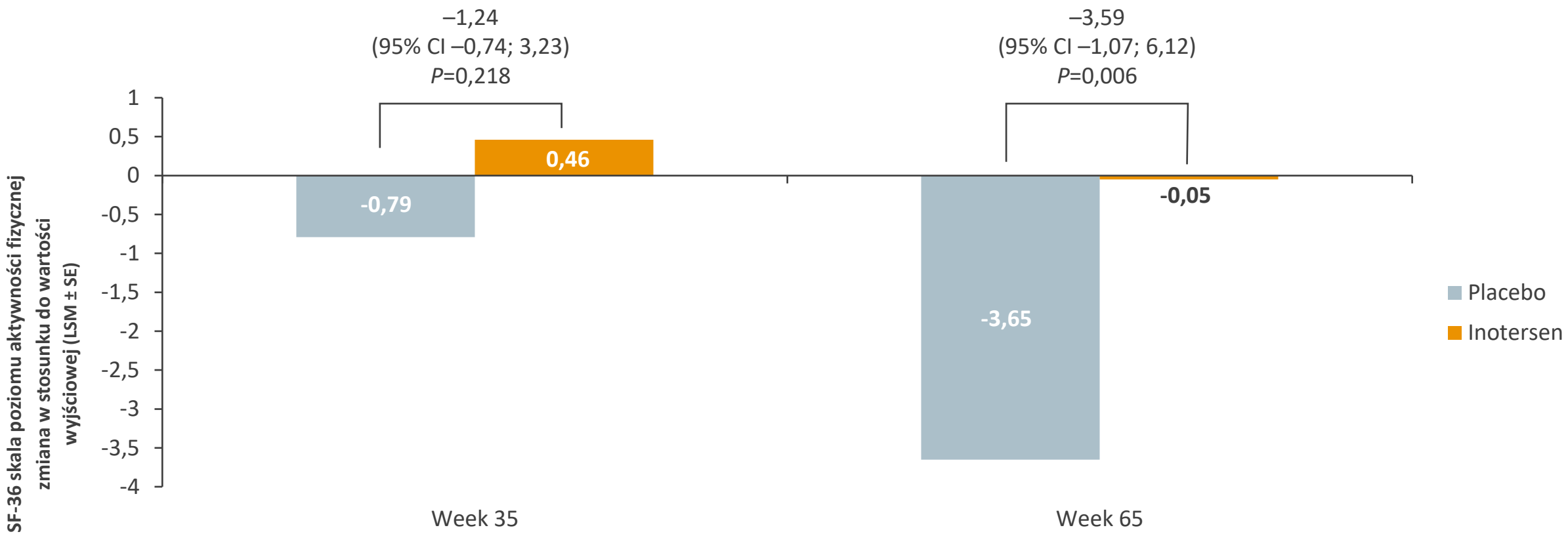
Grubość IVS (cm), frakcja wyrzutowa (%) oraz wskaźnik E/Em wykazywały tendencję w kierunku korzyści z leczenia inotersenem, ale po 15 miesiącach leczenia nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami[1]

Analiza została przeprowadzona przy zastosowaniu modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami
CI, przedział ufności; ECHO, echokardiografia; E/Em, pomiar ciśnienia rozkurczowego lewej komory; IVS, przegroda międzykomorowa; LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; SE, błąd standardowy

1. Benson MD et al. N Engl J Med 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Wynik SF-36 dla poziomu aktywności fizycznej : badanie podwójnie zaślepione



W 65. tygodniu zaobserwowano znaczącą poprawę wyniku poziomu aktywności fizycznej w SF-36 w przypadku leczenia inotersenem w porównaniu z placebo.[1]

Analiza została przeprowadzona przy zastosowaniu modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami
CI, przedział ufności; LSM, średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów; PCS, skala poziomu aktywności fizycznej; SE, błąd standardowy; SF-36, 36-punktowy krótki kwestionariusz dotyczący zdrowia

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

TEAE występujące u ≥ 10% pacjentów w ramieniu z inotersenem lub z placebo: badanie podwójnie zaślepione

TEAE zgłaszane u ≥ 10% pacjentów i dwukrotnie częściej występujące w ramieniu z inotersenem obejmowały: nudności, gorączkę, dreszcze, wymioty, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi[1]

Termin preferowany w MedDRA, n (%)*	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Nudności†	7 (11,7)	35 (31,3)
Zmęczenie	12 (20,0)	28 (25,0)
Biegunka	12 (20,0)	27 (24,1)
Ból głowy	7 (11,7)	26 (23,2)
Gorączka	5 (8,3)	22 (19,6)
Obrzęk obwodowy	6 (10,0)	21 (18,8)
Zakażenie dróg moczowych	12 (20,0)	21 (18,8)
Dreszcze	2 (3,3)	20 (17,9)
Upadek	13 (21,7)	19 (17,0)
Ból mięśniowy	6 (10,0)	17 (15,2)
Wymioty†	3 (5,0)	17 (15,2)
Niedokrwistość†	2 (3,3)	15 (13,4)
Zaparcia	6 (10,0)	15 (13,4)
Małopłytkowość	1 (1,7)	15 (13,4)
Astenia	8 (13,3)	14 (12,5)
Zapalenie stawów	5 (8,3)	13 (11,6)
Zawroty głowy	7 (11,7)	12 (10,7)
Zmniejszona liczba płytek krwi	0 (0,0)	12 (10,7)
Osłabienie mięśni	6 (10,0)	11 (9,8)
Ból kończyn	8 (13,3)	10 (8,9)
Kaszel	8 (13,3)	10 (8,9)
Niedoczulica	6 (10,0)	10 (8,9)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6 (10,0)	9 (8,0)
Oparzenie termiczne	6 (10,0)	6 (5,4)
Nerwoból	9 (15,0)	3 (2,7)

*Wyklucza zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia;
†Zdarzenia zgodne ze znanymi objawami lub powikłaniami choroby podstawowej
MedDRA, słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności regulacyjnych; TEAE, zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Zmniejszenie liczby płytek krwi u pacjentów leczonych inotersenem: badanie podwójnie zaślepione

- U 60/112 pacjentów (54%) potwierdzono spadek liczby płytek krwi po rozpoczęciu badania poniżej 140 × 109 / l, w porównaniu z 8/60 pacjentami (13%) w ramieniu z placebo[1]
- Małopłytkowość z liczbą płytek krwi <25 × 109 / l wystąpiła u 3/112 pacjentów (2,7%)[1]
  - U dwóch pacjentów liczba płytek krwi powróciła do poziomu wyjściowego lub zbliżonego do poziomu wyjściowego po odstawieniu badanego leku i leczeniu glikokortykosteroidami[1]
  - Trzeci pacjent zgłosił się z krwotokiem wewnątrzczaszkowym i zmarł przed rozpoczęciem leczenia[1]
- Po wprowadzeniu cotygodniowego monitorowania płytek krwi nie wystąpiły przypadki małopłytkowości z liczbą płytek <50×109/L*[1]
  - U dwóch pacjentów zmniejszono dawkę do 150 mg/tydzień z powodu małej liczby płytek krwi[1]

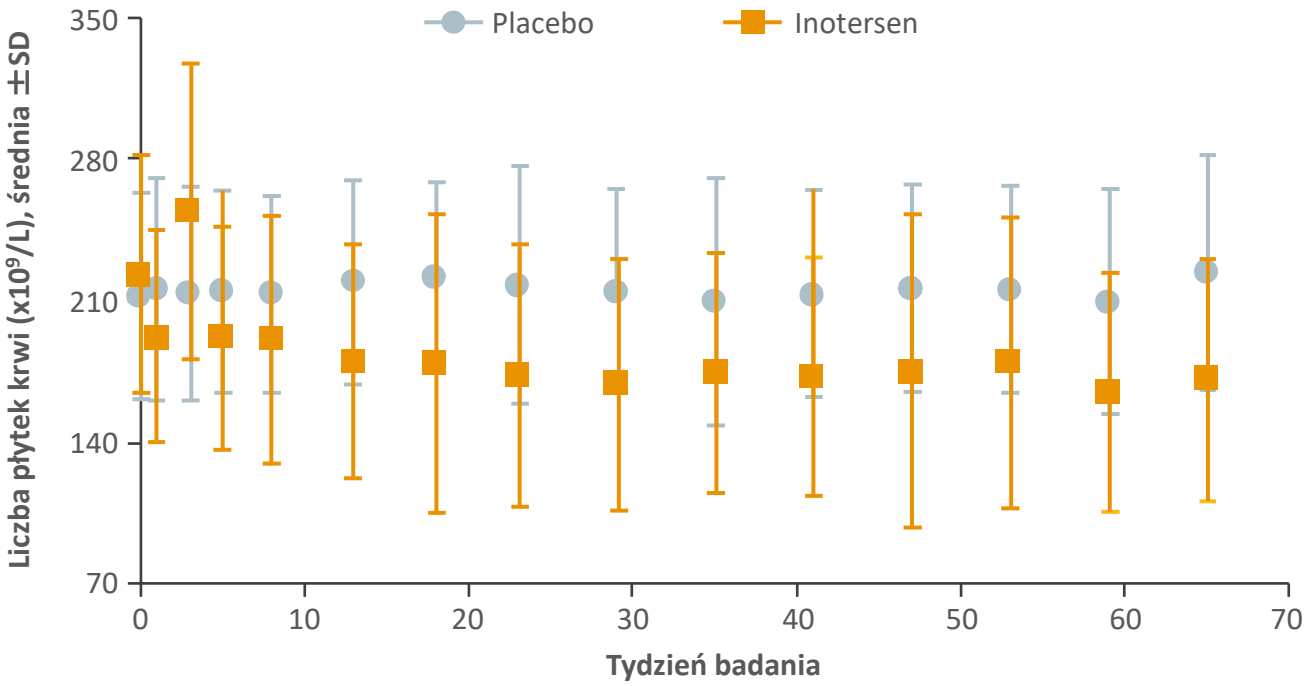
	Liczba pacjentów (%)	
Potwierdzona liczba płytek krwi po rozpoczęciu badania†	**Placebo (N=60)**	**Inotersen (N=112)**
≥100 do <140 $\times 10^9$/L	7 (11,7)	34 (30,4)
≥75 do <100 $\times 10^9$/L	1 (1,7)	14 (12,5)
≥50 do <75 $\times 10^9$/L	0 (0,0)	9 (8,0)
≥25 do <50 $\times 10^9$/L	0 (0,0)	0 (0,0)
<25 $\times 10^9$/L	0 (0,0)	3 (2,7)

*Jeden pacjent opuścił wizytę kontrolną i przed kolejną wizytą wystąpiło u niego śmiertelne zdarzenie niepożądane W związku z tym w pozostałym okresie badania wprowadzono cotygodniowe monitorowanie płytek krwi; †Pierwotna wartość laboratoryjna
została potwierdzona przez następny uzyskany wynik laboratoryjny wykonany w innym dniu i w ciągu 7 dni od wartości pierwotnej. Jeżeli w ciągu 7 dni nie przeprowadzono ponownego badania, wartość początkową uznawano za potwierdzoną. W ocenie uwzględniono wyniki uzyskane z laboratoriów centralnych i lokalnych

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Średnia liczba płytek krwi z upływem czasu: Badanie podwójnie zaślepione



Potwierdzona liczba płytek krwi po rozpoczęciu badania	Liczba pacjentów (%)	
	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
<140 ×10⁹/L	8 (13)	60 (54)
<100 ×10⁹/L	1 (1,7)	26 (23,2)
<25 ×10⁹/L*	0 (0,0)	3 (2,7)

W ramieniu z inotersenem zmniejszenie liczby płytek krwi z upływem czasu występowało stopniowo przez okres kilku tygodni, od rozpoczęcia leczenia.[1] U trzech pacjentów (2,7%) wystąpiła małopłytkowość 4. stopnia*

*Trombocytopenia 4. stopnia jest związana z liczbą płytek krwi <25 × 109 /L
SD, odchylenie standardowe
1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

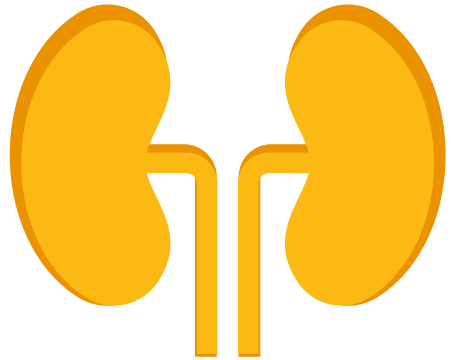
Kłębuszkowe zapalenie nerek u pacjentów leczonych inotersenem: badanie podwójnie zaślepione

- Kłębuszkowe zapalenie nerek wystąpiło u 3/112* pacjentów (2,7%) w ramieniu z inotersenem, z których wszyscy byli nosicielami mutacji Val30Met[1]
- We wszystkich trzech przypadkach biopsja nerki wykazała złożoną chorobę odpowiadającą kłębuszkowemu zapaleniu nerek na tle amyloidozy oraz, w dwóch przypadkach, włóknienie śródmiąższowe[1]

Pacjent 1: Skutecznie leczony glikokortykoidami i cyklofosfamidem, odzyskał znaczną funkcję nerek[1]

Pacjent 2: Nie otrzymał leczenia immunosupresyjnego z powodu opóźnienia w rozpoznaniu; wymagał stałej hemodializy[1]

Pacjent 3: Znaczny białkomocz stwierdzono po wdrożeniu częstszego monitorowania czynności nerek (co 2-3 tygodnie); u pacjenta nie stwierdzono pogorszenia czynności nerek. Białkomocz ustąpił i powrócił do poziomu wyjściowego po leczeniu glikokortykoidami[1]



*Zdarzenie u jednego pacjenta zostało pierwotnie zgłoszone jako ostre uszkodzenie nerek, ale następnie rozpoznano je na podstawie biopsji jako kłębuszkowe zapalenie nerek[1]

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Monitorowanie płytek krwi i nerek: Przedłużenie otwartych badań klinicznych[1]

- Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa
- Brak nowych przypadków spadku liczby płytek krwi do 4. stopnia czy ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek
- Kilku pacjentów (19/135 [14,1%]) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.
- Poważne AE wystąpiły u 47/135 pacjentów (34,8%) i u 5/135 pacjentów (3,7%) zostały uznane za związane z leczeniem
- Podczas OLE wystąpiło dziewięć śmiertelnych zdarzeń niepożądanych; żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem

	Placebo-inotersen (n=50)	Inotersen-inotersen (n=85)
Ekspozycja na leczenie podczas OLE, mediana (zakres), dni	513,0 (106–1286)	655,0 (1–1429)
Leczenie przerwane z powodu AE, n (%)	4 (8,0)	15 (17,6)
Poważne AE, n (%)	14 (28,0)	33 (38,8)
Poważne AE uznane za związane z leczeniem, n (%)	1 (2,0)	4 (4,7)

AE, zdarzenie niepożądane; OLE, przedłużenie otwartych badań klinicznych

1. Brannagan T *et al.* Zaprezentowane na II Europejskim Spotkaniu dotyczącym Amyloidozy ATTR. Berlin, Niemcy, 1–3 września 2019

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Podawanie badanego leku: Badanie podwójnie zaślepione

- W obu ramionach badania, około 80% wstrzyknięć SC było wykonywanych w domu[1]*
- Średnia częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 1,1% wszystkich wstrzyknięć w ramieniu z inotersenem[1]
  - 97% reakcji miało łagodne nasilenie
  - Nie wystąpiły żadne ciężkie reakcje i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Średnia % (SD) zastrzyków SC	Placebo (N=60)	Inotersen (N=112)
Personel na miejscu	**19,02 (14,56)**	**20,51 (18,86)**
Podawanie w domu	**80,93 (14,50)**	**79,39 (18,83)**
Podawanie samodzielne	41,69 (41,15)	32,70 (40,52)
Przez przeszkolonego członka rodziny/ przyjaciela	22,66 (32,68)	31,58 (38,13)
Przez przeszkolonego pracownik służby zdrowia	16,59 (29,02)	15,11 (26,82)
Inne	**0,05 (0,28)**	**0,07 (0,64)**
Brakujące	**0,00 (0,00)**	**0,03 (0,20)**
Odsetek dla każdego pacjenta został obliczony przy użyciu całkowitej liczby wstrzyknięć dla każdego pacjenta jako mianownika		

*13 z 67 dawek (19%) musiało być podanych podczas wcześniej ustalonych wizyt klinicznych. Wszystkie pozostałe dawki mogą być podawane w domu przez pacjenta, przeszkolonego członka rodziny lub pracownika służby zdrowia

SC, podskórne; SD, odchylenie standardowe

1. Benson MD *et al. N Engl J Med* 2018;379:22–31

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

NEURO-TTR wnioski

rare strength

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Wnioski

- W 66. tygodniu Inotersen znacząco poprawił neuropatię i QoL w porównaniu z placebo
- Wzmocnione monitorowanie bezpieczeństwa umożliwiło wczesne wykrycie i leczenie trombocytopenii i kłębuszkowego zapalenia nerek
- Iniekcje SC były z powodzeniem wykonywane w domu poza wyznaczonymi wizytami klinicznymi
- Poprawę w zakresie neuropatii i QoL obserwowano niezależnie od wcześniejszego leczenia, stadium choroby i stanu kardiomiopatii Podczas leczenia inotersenem zaobserwowano znaczącą poprawę w wyniku PCS w SF-36.
- Inotersen jest skuteczną terapią SC dla hATTR*

*Inotersen jest dopuszczony do stosowania w leczeniu 1 lub 2 stadium PN u dorosłych pacjentów z hATTR
hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; mNIS+7, zmodyfikowana skala stopnia uszkodzenia nerwów +7; Norfolk QoL-DN, Kwestionariusz Norfolk dotyczący jakości życia w neuropatii cukrzycowej; PCS, skala poziomu aktywności fizycznej; PN, polineuropatia; QoL, jakość życia; SC, podskórne; SF-36, 36-punktowy krótki kwestionariusz dotyczący zdrowia

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

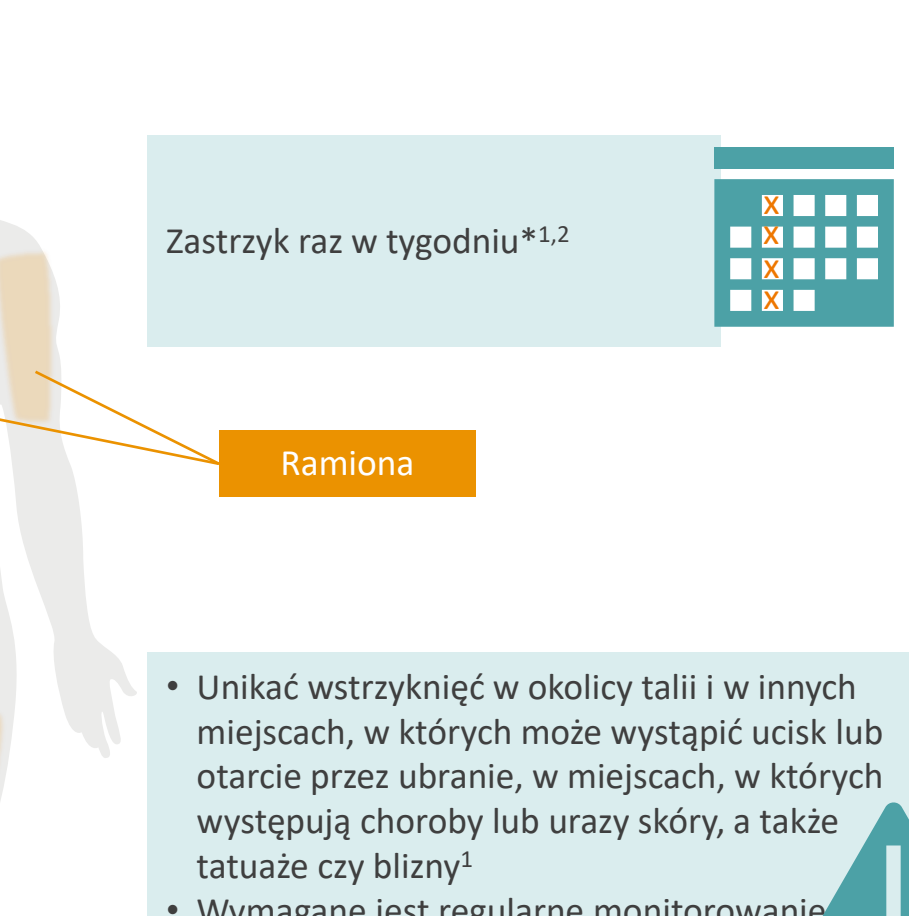
Stosowanie inotersenu

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Dawkowanie i podawanie Inotersenu

- 284 mg inotersenu[1,2]
- Wyłącznie SC [1]
- Przed iniekcją strzykawka powinna mieć temperaturę pokojową[1]

Zastrzyk raz w tygodniu*[1,2]



- Podawanie samodzielnePodawanie samodzielne lub przez opiekuna[1,2]
- Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane pod kierunkiem wykwalifikowanego HCP[1,2]

- Unikać wstrzyknięć w okolicy talii i w innych miejscach, w których może wystąpić ucisk lub otarcie przez ubranie, w miejscach, w których występują choroby lub urazy skóry, a także tatuaże czy blizny[1]
- Wymagane jest regularne monitorowanie poziomu płytek krwi i czynności nerek[1]

*W celu zachowania spójności dawkowania, pacjentów należy poinstruować, aby przyjmowali zastrzyk tego samego dnia w każdym tygodniu[1,2]
HCP, pracownik służby zdrowia; SC, podskórne

1. Tegsedi EMA SmPC. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_en.pdf [dostęp od lutego 2021];
2. Tegsedi FDA SmPC. Dostępne na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211172lbl.pdf [dostęp od lutego 2021]

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Wskazania, środki ostrożności i zalecenia dotyczące monitorowania podczas stosowania Inotersenu

- Wskazany w leczeniu polineuropatii stopnia 1/2 u dorosłych z amyloidozą hATTR[1,2]
- Może powodować poważne skutki uboczne, w tym:
  - **Kłębuszkowe zapalenie nerek[1,2]:** UPCR i eGFR monitorowane co ≥3 miesiące i przez 8 tygodni po przerwaniu leczenia[1]
  - **Małopłytkowość[1,2]:** Liczba płytek krwi monitorowana co 2 tygodnie i przez 8 tygodni po przerwaniu leczenia[1]. Zalecenia dotyczące dostosowania częstotliwości monitorowania i dawkowania inotersenu są określone poniżej[1]

Liczba płytek krwi ($\times 10^9$/L)	Częstotliwość monitorowania	Częstotliwość dawkowania
>100	Co 2 tygodnie	Kontynuować dawkowanie raz w tygodniu
≥75 to <100*	Raz w tygodniu	Zmniejszyć dawkę do 284 mg raz na 2 tygodnie
<75*	Raz na 2 tygodnie do czasu uzyskania trzech kolejnych wartości powyżej 75, następnie raz w tygodniu	Wstrzymane do momentu uzyskania trzech kolejnych wartości >100. Po wznowieniu leczenia częstotliwość powinna być zmniejszona do 284 mg raz na 2 tygodnie
<50†‡	Raz na 2 tygodnie do czasu uzyskania trzech kolejnych wartości powyżej 75, następnie raz w tygodniu Rozważyć częstsze monitorowanie, jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka krwawienia	Wstrzymane do momentu uzyskania trzech kolejnych wartości >100. Po wznowieniu leczenia częstotliwość powinna być zmniejszona do 284 mg raz na 2 tygodnie Rozważyć przyjmowanie kortykosteroidów, jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka krwawienia
<25†	Raz dziennie, aż do uzyskania dwóch kolejnych wartości powyżej 25. Następnie monitorować raz na 2 tygodnie, aż do uzyskania trzech kolejnych wartości powyżej 75. Następnie raz w tygodniu do uzyskania stabilnych wartości.	Należy przerwać leczenie. Zalecane kortykosteroidy

*Jeżeli kolejny test potwierdzi wynik testu początkowego, wówczas częstotliwość monitorowania i dozowanie należy dostosować zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli; †Dodatkowe czynniki ryzyka krwawienia obejmują wiek >60 lat, przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych i/lub wcześniejsze poważne zdarzenia krwotoczne w wywiadzie; ‡Zdecydowanie zaleca się, aby, o ile kortykosteroidy nie są przeciwwskazane, pacjent otrzymał terapię glikokortykoidami w celu cofnięcia spadku liczby płytek krwi Pacjenci, którzy przerwali leczenie inotersenem z powodu liczby płytek krwi poniżej 25 × 109/l, nie powinni ponownie rozpoczynać leczenia

eGFR, Szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; hATTR, dziedziczna amyloidoza transtyretynowa; UPCR, stosunek białka w moczu do kreatyniny

1. Tegsedi EMA SmPC. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_en.pdf [dostęp od lutego 2021];
2. Tegsedi FDA SmPC. Dostępne na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211172lbl.pdf [dostęp od lutego 2021]

NP-14995
Data przygotowania: luty 2021.

Dziękuję za uwagę

sobi
rare strength