

# Inotersen (Tegsedil)

## Behandling av vuxna med 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 koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Inotersen, som utvecklas gemensamt av Ionis Pharmaceuticals och GlaxoSmithKline (GSK), är en antisensoligonukleotid [1]. Substansen är riktad mot transtyretin-RNA (TTR) i levern och minskar nivåerna av både muterat och normalt TTR-protein genom en RNaseH1-mekanism [2]. TTR transporterar A-vitamin och tyroxin till perifer vävnad [3]. Farmakokinetiska studier har visat en dosberoende minskning av TTR-protein i dosintervallet 50 mg till 400 mg inotersen subkutant per vecka [2]. Den dos som har använts i den pivotala studien är 300 mg subkutant, under första veckan givet tre gånger (varannan dag) och därefter en gång per vecka

#### **Förväntat godkännande**

Inotersen har sär-läkemedelsstatus. Företaget har lämnat in ansökan om godkännande till EMA i november 2017 och har blivit godkänd för en accelererad bedömning vilket innebär ett möjligt godkännande sommar/tidig höst 2018 [4]. CHMP lämnade en positiv opinion i juni 2018. GSK har även lämnat in ansökan till amerikanska FDA där substansen blev godkänd för prioriterad granskning och beräknas vara färdigbedömd 2018-07-06 [1].

#### **Förskrivarkategori**

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

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRm amyloidos) eller familjär amyloidos med polyneuropati (FAP) eller Skellefteåsjukan, är den vanligaste formen av transtyretinamyloidos – den systemiska och ärftliga [5]. Amyloidos innebär att felveckade proteiner lagras extracellulärt och bildar amyloid som i sin tur lagras in i olika organ. Inlagringen sker framförallt i perifera nerver, hjärtmuskeln, ögats glaskropp samt njurarna och förstör deras funktion [5]. ATTRm beror på en mutation i TTR-genen på kromosom 18 som kodar för TTR [6]. Mutationen ärvs autosomt 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, synnedläggning

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 [7].

ATTRm amyloidos förekommer i hela världen men prevalensen varierar [6]. 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 [6].

### **Rekommenderad behandling idag**

Levertransplantation kan oftast stoppa sjukdomen och bör göras tidigt i förloppet innan alltför mycket organskada har skett [6]. TTR bildas framförallt i levern och levertransplantation minskar produktionen nästintill helt. Sjukdomen stoppas men skador som redan uppstått kvarstår dock [6]. Polyneuropati- och kardiomyopatisymtom förbättras dock inte och det har föreslagits att normalt TTR, producerat av den nya levern, deponeras i befintliga amyloida inlagringar [2]. Detta gör att personer som hunnit utveckla mer uttalad organpåverkan, framförallt avseende hjärtfunktion, inte är lämpliga för levertransplantation [6].

Tafamidis (Vyndaqel) är det läkemedel som idag är godkänt som behandling av ATTRm amyloidos och stabiliserar TTR-molekylen, minskar amyloidbildning och därmed bromsar 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 [6]. 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 [8]) [9]. Diflunisal, en NSAID som hindrar TTR-aggregering och kan skrivas ut på licens, är ett annat alternativ [6]. 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 [8]) – 8,7 i diflunisalgruppen jämfört med 25,0 i placebogruppen [10].

Smärta på grund av polyneuropatin kan lindras med gabapentin, pregabalin, klonazepam och amitriptylin i första hand. Ibland används även opioider, framförallt metadon [6].

### **Klinisk effekt**

Baserat på dosresponsstudier som visade en kvarstående minst 30-procentig reduktion av plasma-TTR-proteinnivåer tio veckor efter de sista doserna av inotersen 300 respektive 400 mg, valdes 300 mg som dos [2]. Den pivotala fas III-studien NEURO-TTR inkluderade 172 patienter i åldern 18–82 år med ATTRm amyloidos i stadium 1 (gående) eller 2 (gående med stöd) som randomiserades (2:1) till inotersen 300 mg subkutant, en injektion varannan dag första veckan och därefter 300 mg/vecka i 64 veckor eller placebo [3]. De primära utfallsmåtten var förändring i modifierat Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7) och patientrapporterad Norfolk Quality of Life Diabetic-Neuropathy score (Norfolk QoL-DN) [3].

Skalan mNIS+7 är en sammansatt utfallsvariabel som kombinerar mått på motorisk styrka, reflexer, nervöverledning, sensorisk reaktion och autonom funktion [10]. Skalan går mellan 0 och 304 [8], och är en modifikation av NIS+7 och framtagen för NEURO-TTR-studien. Högre poäng indikerar en svårare sjukdom [11]. Man har även använt mNIS+7 i studier av en annan TTR-sänkande substans, patisiran. 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 [12, 13]. Den är validerad vid ATTRm amyloidos och har använts vid prövning av andra substanser vid detta tillstånd [13].

NEURO-TTR-studien är ännu inte publicerad men vissa resultat har presenterats på möten i abstraktform [3] och som pressmeddelanden [4]. De offentliggjorda resultaten är sammanställda i tabell 1. I placebogrupperna var mNIS+7 signifikant högre än i inotersengruppen vid både åtta och 15 månader, 8,69 respektive 19,73 poäng [3, 4]. Även Norfolk QoL-DN var signifikant högre i placebogrupperna jämfört med inotersengruppen vid åtta månader, 6,95 respektive 0,81, liksom vid 15 månader, 12,67 i placebogrupperna jämfört med 0,90 i inotersengruppen [3, 4].

Subgruppsanalyser visar att resultaten avseende mindre försämring i Norfolk QoL-DN var signifikant oberoende av förekomst av Val30Met mutation, tidigare behandling, förekomst av hjärtsjukdom eller om patienterna var i stadium 1 eller 2 [3, 4].

Inklusionskriterier och baslinjedata skiljer sig åt mellan de olika ATTRm amyloidos-studierna men skillnaden i poäng i NEURO-TTR i Norfolk QoL-DN 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 [14].

### **Kliniska observanda**

I NEURO-TTR-studien fick mer än tio procent av patienterna biverkningar av något slag, dubbelt så många i inotersengruppen som i placebogrupperna [11, 15]. Trombocytopeni och njurpåverkan visade sig under studiens gång vara potentiella problem och extra monitorering för detta infördes. Inga trombocytopenier observerades i placebogrupperna. Tre allvarliga fall av trombocytopeni rapporterades i inotersengruppen varav en av patienterna avled till följd av hjärnblödning (innan den extra monitoreringen startat). Ytterligare fyra patienter avled i inotersengruppen till följd av sjukdomsprogress (kakexi, intestinal perforation till följd av tarmvred och hjärtsvikt efter kirurgisk komplikation). I sin presentation av data påtalar företaget att mortaliteten i studien på 2,9 procent är lägre än i jämförbara studier [15]. Andra allvarliga biverkningar förekom hos 21,7 procent av patienterna i placebogrupperna och hos 24,1 procent av patienterna i inotersengruppen. De biverkningar som rapporterats är illamående, kräkningar, feber, frossa och anemi [4, 15]. Reaktion på injektionsstället var ovanligt [11].

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Alla patienter som deltagit i NEURO-TTR kunde välja att fortsätta i en öppen förlängningsstudie vilket 95 procent gjorde [1, 16]. Enligt uppgift från företaget pågår en studie där patienter som saknar andra behandlingsalternativ kan inkluderas och där alla erhåller inotersen [17].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Patisiran är en substans som verkar genom RNA-interferens och på så sätt kan minska förekomsten av TTR [18, 19]. Liksom inotersen har patisiran beviljats säriläkemedelsstatus och är aktuell för granskning på EMA och FDA [20]. Den pivotala fas III-studien APOLLO (n=225) är ännu inte publicerad men man har rapporterat en skillnad i mNIS+7 på 33,99 poäng mellan patisirangruppen och placebogrupperna efter 18 månaders behandling [21]. Skillnaden i Norfolk QoL-DN var 21,1 vid 18 månader, -6,7 i patisirangruppen och +14,4 i placebogrupperna [21].

Inklusionskriterier och baslinjedata var dock inte helt jämförbara mellan APOLLO och NEURO-TTR studierna vilket gör att indirekta jämförelser inte är helt möjliga.

Doxycyklin studeras i kombination med olika preparat på indikation ATTRm amyloidosis, bland annat med tauroursodeoxykolinsyra [22] och ursodeoxykolinsyra [23]. En annan behandlingsmekanism som studerats på den aktuella indikationen är SOM0266 som är en substans som stabiliserar TTR i plasma och där det finns en avslutad fas IIa-studie [18].

### **Kostnad**

Okänd, sannolikt hög. Den idag godkända behandlingen vid ATTRm amyloidosis, Vyndaqel (tafamadis), kostar cirka 1,2 miljoner kronor per patient och år [24].

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Förutom läkemedelskostnaden kommer patienterna behöva monitorering avseende njurfunktion och trombocytantal. Bättre behandling av sjukdomen kan minska behov av levertransplantation och minska funktionsnedsättning.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Sedvanlig läkemedelsstatistik. Med tanke på den sannolika prisbilden blir ett ordnat införande viktigt. 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**

Inotersen är ännu inte godkänt på någon annan marknad. NEURO-TTR inkluderade patienter från Europa, USA och Sydamerika.

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Dr Wang, Associerad professor i neurologi och chef för neuromuskulära laboratoriet i Irvine, University of California, citeras när hon beskriver den pivotala studien att:

"A 20-point benefit in mNIS+7 is unprecedented and could mean the difference between the ability to walk and being confined to a wheelchair for patients suffering from this debilitating and fatal disease." [25].

### **Författare**

Mia von Euler

Docent i Neurologi, specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Ordförande Expertrådet för Neurologiska sjukdomar i SLL

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Mia von Euler har uppgivit att jäv inte föreligger.

**Tabell 1 NEURO-TTR [3, 4, 15, 26]**

Studietyyp	Fas III, 2:1 randomiserad, dubbelblind, global multicenterstudie		
Antal patienter i studien	N=172, inotersen: 112, placebo:60 2:1 randomiserade och stratifierade avseende: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stadium 1 eller 2</li> <li>• Val30Met TTR mutation eller ej</li> <li>• Tidigare behandling med tafamidis/diflunisal eller ej</li> </ul>		
Inklusionskriterier	18–82 år med ATTRm amyloidos stadium 1 eller tidigt stadium 2 med: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIS (Neuropathy Impairment Score ): 10-130</li> <li>• TTR-variant genotypad</li> <li>• biopsiverifierad amyloidinlagring</li> <li>• användning av lämpligt antikonceptionsmedel (män och kvinnor)</li> </ul>		
Exklusionskriterier (i urval)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• låga retinolnivåer</li> <li>• känd diabetes mellitus (typ 1 eller 2)</li> <li>• Vyndaqelbehandling senaste 2 veckorna, diflunisalbehandling senaste 3 dagarna eller</li> <li>• oligonukleotid- eller siRNA-behandling inom 12 månader</li> <li>• levertransplantation, tidigare eller planerad inom 1 år från screening</li> <li>• hjärtsvikt med NYHA ≥3</li> <li>• beräknad överlevnad &lt;2år</li> <li>• ACS eller större kirurgi inom 3 månader</li> <li>• lab: avvikande levervärden eller TSH, trombocytal &lt;100 x 10<sup>9</sup>/L, positivt U-protein eller U-erythrocyter i 2/3 test</li> <li>• njursvikt definierat som CKD-EPI &lt;45ml/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li>• blodtryck &gt;160/100</li> <li>• positiv för HIV, Hepatit B eller C</li> <li>• malignitet senaste 5 åren</li> <li>• känd leptomeningeal amyloidos</li> </ul>		
Dosering	Subkutan injektion av 300 mg inotersen per vecka		
Jämförelsearmar	Placebo		
Uppföljningstid	15 månader		
Primär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mNIS+7 efter 8 och 15 månader*</li> <li>• Norfolk QoL-DN efter 8 och 15 månader</li> </ul>		
Sekundär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI-förändring</li> <li>• förändring på enskilda komponenter i mNIS+7</li> <li>• NIS+7</li> <li>• förändringar avseende TTR och RBP4</li> </ul>		
Baslinjedata	<b>Demografi</b>	<b>Inotersen</b>	<b>Placebo</b>
	Val30Met	50 %	55 %
	Stadium I	66,1 %	70,0 %
	Behandlingsnaiva	43,8 %	40,0 %
	Samtidig hjärtsjukdom	67,0 %	55,0 %
	Norfolk QoL-DN	2,22	1,84
mNIS+7	Ej tillgänglig	Ej tillgänglig	

Resultat	inotersen	placebo	signifikansnivå
Fullföljde studien	84,8 % (n=95)	91,7 % (n=55)	
Norfolk QoL-DN 8 mån	0,81	6,95	p=0,032
Norfolk QoL-DN 15 mån	0,9	12,67	p<0,001
mNIS+7 vid 8 mån		Skillnad inotersen–placebo: +8,69	p<0,001
mNIS+7 vid 15 mån		Skillnad inotersen–placebo +19,73	p<0,001

\*originala primära utfallsvariabeln

Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy (0-156, högre poäng indikerar mer symptom)

mNIS+7=modified Neuropathy Impairment Score +7 (0-304, högre poäng indikerar mer symptom)

RBP4=retinol binding protein 4

## Referenser

1. *Inotersen Adis Insight*. Available from: <http://adisinsight.springer.com>
2. 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.
3. 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.
4. 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>
5. Internetmedicin. Anan I, S.O., Westermark P. *Transthyretin-amyloidosis, familjär*. 2017 2017-11-21 [cited 2018 Feb, 27]; Available from: [www.Internetmedicin.se](http://www.Internetmedicin.se).
6. Ovanliga diagnoser, Socialstyrelsen. G, H. *Familjär amyloidosis med polyneuropati*. Ovanliga diagnoser 2016 [cited 2018 Feb, 27]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/familjaramyloidosismedpolyneurop>
7. Mariani LL, et al: *Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France*. *Ann Neurol*. 2015. **78**(6): p. 901-916.
8. 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.
9. Coelho, T., et al., *Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial*. *Neurology*, 2012. **79**(8): p. 785-92.
10. Berk, J.L., et al., *Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2013. **310**(24): p. 2658-67.
11. Dyck, P.J., et al., *Assessing mNIS+7Ionis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial*. *Muscle Nerve*, 2017. **56**(5): p. 901-911.
12. Vinik, E.J., et al., *The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy*. *Diabetes Technol Ther*, 2005. **7**(3): p. 497-508.
13. 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.
14. 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.
15. *Ionis Pharmaceuticals (IONS) Inotersen ATTR Webcast - Slideshow*.
16. ClinicalTrials.gov, NCT02175004. *Open-Label Extension Assessing Long Term Safety and Efficacy of IONIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP)*. 2018 [cited 2018 Feb, 28]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175004>
17. ClinicalTrials.gov, NCT03400098. *ATTR Expanded Access Program (EAP) by Ionis*. [cited 2018; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400098?cond=Familial+Amyloid+Polyneuropathy&draw=4&rank=23>
18. 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).
19. Rizk, M. and S. Tuzmen, *Update on the clinical utility of an RNA interference-based treatment: focus on Patisiran*. *Pharmgenomics Pers Med*, 2017. **10**: p. 267-278.

20. Alnylam Pharmaceuticals. *Alnylam Announces Expansion of U.S. Orphan Drug Designation for Patisiran to Treatment of Transthyretin-Mediated Amyloidosis*. [cited 2018 Feb, 28]; Available from: <http://investors.alnylam.com/news-releases/news-release-details/alnylam-announces-expansion-us-orphan-drug-designation-patisiran>
21. Adams D, G.-D.A., O'Riordan W, Yang, T Yamashita CC, Kristen A, et al on behalf of the APOLLO investigators. *Patisiran, an Investigational RNAi Therapeutic for the Treatment of Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy: Results from the Phase 3 APOLLO Study* 2017 02 November 2017 | [cited 2018 March, 5]; Available from: [http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2017/11/EU-ATTR-2017\\_APOLLO-TRL\\_CAPELLA\\_FINAL\\_2Nov2017.pdf](http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2017/11/EU-ATTR-2017_APOLLO-TRL_CAPELLA_FINAL_2Nov2017.pdf)
22. 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>
23. ClinicalTrials.gov, NCT02016365. *Safety and Efficacy Study of Doxycycline/UrsoDeoxyCholicAcid 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>.
24. *Vyndaqel*. 2018 [cited 2018 March, 3]; Available from: <https://www.apoteket.se/sok/?q=vyndaqel&type=CatalogProduct>
25. NA, M., *Inotersen Shows Efficacy in Hereditary ATTR*, in *Medscape*. 2017.
26. ClinicalTrials.gov, NCT01737398. *Efficacy and Safety of IONIS-TTR Rx in Familial Amyloid Polyneuropathy*. 171108 [cited 2018 Feb, 28]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01737398>