



Inotersen til behandling av arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR)

Type metode: Legemiddel; Genterapi

Område i MedNytt: Nevrologi

Generisk navn: Inotersen

Handelsnavn:

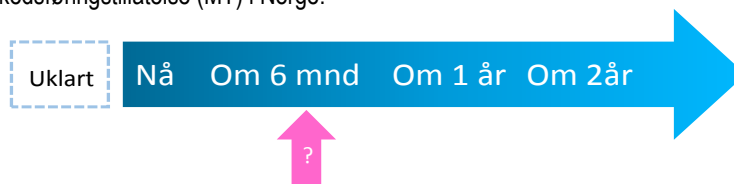
MT søker/innehaver: Ionis Pharmaceuticals (1)

Synonymer virkestoff: IONIS-TTR

Synonymer indikasjon: **NO:** Amyloide nevropatier; Amyloide polynevropatier; Arvelig transthyretin amyloidose; ATTR polynevropati. **ENG:** Amyloid Neuropathies; Familial Amyloidosis; Hereditary Transthyretin-Related; Neuropathic hereditary amyloidosis

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>
Blå resept	<input type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

Beskrivelse av den nye metoden

Inotersen er et antisense nukleotide (ASO) som hemmer dannelsen av transthyretin (TTR), et transportprotein for vitamin A og tyroksin, som produseres hovedsakelig i leveren. Pasienter med hATTR har nedarvede mutasjoner i genet som koder for TTR som fører til at proteinet feilfoldes og danner avleiringer i ulike vev og organer. Ved å hindre TTR fra å produseres, vil inotersen redusere opphopningen av slike avleiringer i kroppen. Hemmingen skjer før translasjon, dvs før oversettelse av informasjon fra gen til protein, ved at inotersen binder seg til proteinets mRNA som deretter kløyves slik at det ikke kan dannes et genprodukt (protein)(2).

Inotersen administreres som subkutane injeksjoner og antas å bli indisert til behandling av pasienter med arvelig transthyretin amyloidose (hATTR) (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

hATTR er en sjelden, arvelig, genetisk sykdom. Avleiringer av feilfoldede TTR-proteiner forstyrrer funksjonen til ulike vev og organer, inkludert nerver, hjertet, gastrointestinaltrakt, øyne, nyrer og sentralnervesystemet (3). Den progressive opphopningen av TTR fører på sikt til organsvikt og død (4). Sykdommen manifesterer seg på ulike måter, avhengig av hvilke mutasjoner i TTR-genet pasienten har og hvilke organer som primært rammes av avleiring. Hjertet og perifere nerver rammes ofte, noe som fører til henholdsvis kardiomyopati og nevropatier (5). For pasienter med hATTR forårsaket av den vanligste genmutasjonen, ATTR V30M, er gjennomsnittlig overlevelse uten levertransplantasjon 9-13 år fra sykdomsdebut (6). Forekomsten av hATTR i Norge er svært få påviste tilfeller (6), men det anslås at omtrent 50 000 personer er rammet på verdensbasis (7).

Dagens behandling

Behandling av hATTR var inntil nylig palliativ, men førstelinjebehandling for behandling av hATTR er nå levertransplantasjon, som er vist å gi en betydelig overlevelsesgevinst (6). I 2016 var det gjennomført 2000 levertransplantasjoner for arvelig

amyloidose på verdensbasis, hvorav over 150 i Sverige, men ingen i Norge hvor forekomsten av ATTR V30M mutasjonen er lavere (6). Tafamidis er det eneste legemidlet med norsk MT som er godkjent til behandling av polyneuropatier ved hATTR (8). Behandling med Tafamidis er bare aktuelt før transplantasjon (8).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har identifisert én relevant internasjonal systematisk oversikt (9) og en pågående metodevurdering (10).

Metodevarsler

Det foreligger flere internasjonale metodevarsler (1,2,4).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
CS2: Voksne pasienter med hATTR med polyneuropati (N=172)	Inotersen 300mg administrert subkutan 3 x daglig annenhver dag i 1 uke, deretter 1 x uke i 64 uker	Placebo administrert subkutan 3 x daglig annenhver dag i 1 uke, deretter 1 x uke i 64 uker	-Endring fra baseline i Neuropathy Impairment Score ved uke 65 -Endring fra baseline i Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy- spørreskjema ved uke 65	NCT01737398 , Fase III	Avsluttet
CS3: Forlengelsesstudie av pasienter som fullførte studien CS2 (N=135)	Inotersen 300mg administrert subkutan 1 x uke	Ingen	Sikkerhet og tolerabilitet ved langtidsbruk av inotersen	NCT02175004 , Fase III	September 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input checked="" type="checkbox"/>	Regulert som genterapi iht bioteknologiloven

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Inotersen* (oppdatert 19.01.2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 21.03.2018. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/isis-ttrrx/>
- (2) *Inotersen (lonis TTRRx) for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hATTR-PN) – first line* oppdatert mars 2017). Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, NHS. Hentet 21.03.2018. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Inotersen-March17.pdf>
- (3) *Inotersen – Pipeline*. lonis Pharmaceuticals. Hentet 21.03.2018. Tilgjengelig fra <http://www.ionispharma.com/pipeline/>
- (4) *Orientering om nyt legemiddel: Inotersen*. (04. januar 2018). København: Amgros. Hentet 08.03.2018. Tilgjengelig fra <http://www.amgros.dk/media/46084/inotersen-transthyretin-amyloidosis.pdf>
- (5) *Hereditary Amyloidosis*. Amyloidosis foundation. Hentet 21.03.2018. Tilgjengelig fra <http://amyloidosis.org/facts/familial/#symptoms>
- (6) *Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose* (oppdatert august 2016). Den norske Legeforeningen. Hentet 21.03.2018. Tilgjengelig fra

<http://legeforeningen.no/PageFiles/267148/Veileder%20for%20diagnostikk%20og%20behandling%20av%20amyloid%20ose.pdf>

- (7) *Hawkins PN, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Annals of Medicine. 2015;47(8):625–638.*
- (8) *Vyndaqel* (oppdatert 16.11.2017). Felleskatalogen. Hentet 21.03.2018. Tilgjengelig fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/vyndaqel-pfizer-638088>
- (9) *Martins AC, et al. (2015). Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. Biomed Res Int. 2015:282405.*
- (10) *Inotersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID1242].* (29. november 2017). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 08. mars 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-hst10013/documents>

Dato for første publisering	12.04.2018
Siste oppdatering	29.04.2018

Om metodevarslingsfunksjonen

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslingsfunksjonen. Metodevarslingsfunksjonen skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Statens legemiddelverk har ansvar for informasjonen gitt i metodevarsler om legemidler. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).