



Lentiviral genterapi til behandling av betatalassemi

Type metode: Legemiddel (genterapi)

Område: Blod

Virkestoffnavn: Autolog cellepopulasjon beriket med CD34+ hematopoietiske stamceller transduert med lentiviral vektor som koder for genet for beta-A-T87Q-globulin; Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transduert med lentiviral vektor som koder for genet for beta-A-T87Q-globulin (ENG; Autologous CD34+ cell enriched population that contains hematopoietic stem cells transduced with lentiviral vector encoding the beta-A-T87Q-globin gene)

Handelsnavn:

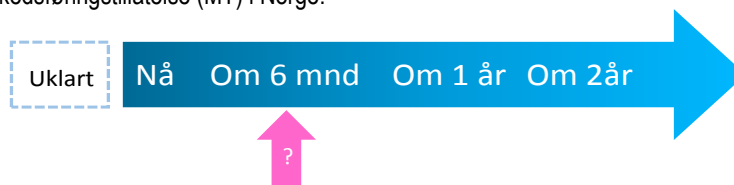
ATC-kode: B06 (andre hematologiske midler)

MT søker/innehaver: Bluebird bio GmbH (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er et nytt virkestoff og omfatter genmodifisering av pasientenes celler. 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).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er den første genterapien for behandling av betatalassemi og består av genmodifiserte hematopoietiske stamceller fra pasientene. Hematopoietiske stamceller kan utvikles til ulike blodceller. Med denne genterapien modifiseres pasientens stamceller med et virus som frakter med seg normale kopier av genet for betaglobin til cellene. Når disse stamcellene transplanteres tilbake til pasienten forventes det at de utvikler seg til friske røde blodceller som produserer funksjonelt betaglobin. Betaglobin utgjør sammen med alfavglobin proteinet hemoglobin, det oksygenbærende proteinet i de røde blodcellene. Med denne genterapien vil pasienter med betatalassemi, som har anemi grunnet en defekt i genet for betaglobin, unngå behovet for blodtransfusjoner. Lentiviruset som brukes er modifisert slik at det ikke forårsaker sykdom.

Metoden administreres intravenøst som en enkelt dose og antas brukt til behandling av pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi som ikke har mutasjon i begge versjoner av genet for betaglobin (1-3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Talassemi er en heterogen gruppe arvelige anemier som affiserer hemoglobinproteinene. Hemoglobinet i de røde blodcellene sørger for oksygentransporten i blodet og består av to par globinkjeder med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Røde blodceller (erytrocytter) hos voksne inneholder ulike typer hemoglobin, hvorav hemoglobin A, som består av to alfakjeder og to betakjeder utgjør hovedandelen. Pasienter med betatalassemi har mutasjon i genet for betaglobin som reduserer syntesen av normale betakjeder og produserer hemoglobin som ikke fungerer normalt. De får dermed lavt hemoglobinnivå (anemi) og trenger jevnlig blodoverføringer. Over 180 mutasjoner er kjent for genet som koder for betaglobin. Avhengig av om en eller begge versjoner av genet er påvirket, samt type mutasjon, deles betatalassemiene i ulike alvorlighetsgrader. Homozygote og sammensatt heterozygote individer (mutasjon i begge versjoner av genet) har betatalasemia major, utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner. Mildere forløp av sykdommen kalles intermediaær, mens heterozygote individer (mutasjon i en versjon av genet) har betatalasemia minor med lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer.

På verdensbasis er talassemi en av de vanligste genetiske sykdommer og det antas at 80-90 millioner mennesker bærer på en kopi av sykdomsgenet for betatalassemi. Betatalassemi rammer helst befolkningen rundt Middelhavet, i Midtøsten og i deler av India og Pakistan. Den geografiske utbredelsen av talassemi antas å henge sammen med at sykdommen gir betydelig beskyttelse mot infeksjon med malaria. I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opphav i de nevnte geografiske områder. I 1996 kjente sykehusene til 36 tilfeller av betatalassemi i Norge,

hvorav fem var betatalassemi major og tre var intermediære. Vi har ikke funnet nyere kilder, og vet dermed ikke hvordan situasjonen er i Norge i dag. I EU er det estimert at om lag 1: 10 000 mennesker er rammet (2-4).

Dagens behandling

Alvorlig betatalassemi behandles med blodtransfusjoner. Frekvensen av blodtransfusjoner varierer, men pasienter med betatalassemi major får vanligvis transfusjoner hver 3. til 4. uke. Transfusjonsbehandling er forbundet med risiko for transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning. Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner medføre oppbygging av et jernoverskudd som kan føre til organskade. Jernoverskudd må derfor fjernes med jernchelerende behandling. Jernchelerende behandling kan være krevende å gjennomføre. I noen tilfeller behandles sykdommen med beinmargstransplantasjon, men dette er kun mulig med en kompatibel donor (3, 4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter – norske

Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter – internasjonale

Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (2, 3)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll- gruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N = 18 pasienter i alderen 12 - 35 år med betatalassemi major	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A-T87Q-globulin	Ingen	Produksjon av hemoglobin som inneholder terapeutisk protein (β A-T87Q-globin) og forekomst av bivirkninger (18 – 24 mnd etter behandling)	HGB-204, NCT01745120 (fase 1/2)	2018
Estimert N = 7 pasienter i alderen 5 - 35 år med betatalassemi major eller sigdcelleanemi	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A-T87Q-globulin	Ingen	En rekke ulike sikkerhets- og effektparametre (eks: suksessrate for stamcelletransplantasjon, overlevelse, påvisning av replikasjonskompetent virus) (1 – 24 mnd etter behandling)	HGB-205, NCT02151526 (fase 1/2)	2019
Estimert N = 23 pasienter \leq 50 år med transfusjonsavhengig betatalassemi (uten β 0/ β 0 genotype)	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A-T87Q-globulin	Ingen	Andel behandlede pasienter som møter kriteriet transfusjonsuavhengighet** (12 – 24 mnd etter behandling)	HGB-207/ Northstar-2, NCT02906202 (fase 3)	2020
Estimert N = 15 pasienter \leq 50 år med transfusjonsavhengig betatalassemi (med β 0/ β 0 genotype)	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A-T87Q-globulin	Ingen	Andel behandlede pasienter som møter kriteriet transfusjonsreduksjon*** (12 – 24 mnd etter behandling)	HGB-212/ Northstar-3, NCT03207009 (fase 3)	2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

** definert som gjennomsnittlig Hb \geq 9 g/dl uten transfusjon av røde blodceller i en kontinuerlig periode på \geq 12 måneder etter behandling

*** definert som påvist reduksjon i transfusjonsvolum (i ml/kg) av røde blodceller 12 - 24 måneder etter behandling sammenlignet med gjennomsnittlig årlig behov for transfusjoner i tiden 24 måneder før innrulling i studien

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkingsprofil
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"/>	Genterapi – skal også vurderes av Helsedirektoratet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytteanalyse
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

Hovedkilder til informasjon

1. Beta-globin gene therapy (oppdatert 06.02.2019). London: Specialist Pharmacy Service. Hentet 01.03.2019 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/beta-globin-gene-therapy/>
2. LentiGlobin BB305 (LentiGlobin) for beta-thalassaemia major – first line (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence. Hentet 01.03.2019 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/lentiglobin-bb305-lentiglobin-for-beta-thalassaemia-major-first-line/>
3. Orientering om nyt lægemiddel: Autologous CD34+ cell/hematopoietic stem cells transduced with the beta-a-t87q-globin gene (oppdatert 21.01.2019). Horizon Scanning. København: Amgros. Hentet 01.03.2019 fra http://www.amgros.dk/media/46452/autologous-cd34plus-cell-hematopoietic-stem-cells-transduced-with-the-beta-a-t87q-globin-gene_nyt-lm.pdf
4. Græsdal JS, Gundersen K, Holm B, Waage A (2001). Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen; 121: 678–80. Hentet 01.03.2019 fra <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--678-80.pdf>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019