



## Genterapi (AAV2-hRPE65v2) ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genen

Kategori: Legemiddel; Prosedyre

Bruksområde og fagområde: Behandling; Øye;

Generisk navn: AAV2-hRPE65v2

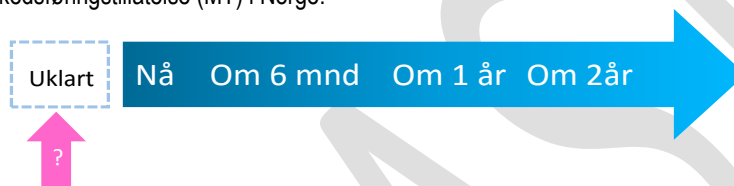
Produktnavn: Foreløpig uten produktnavn

Produsent: Spark Therapeutics (USA)

Søkestermer/synonymer: SPK-RPE65; AAV2-hRPE65v2; gene therapy; **genetic therapy**; DNA therapy; gene transfer; Netthinnydystrofi; **Leber Congenital Amaurosis**; Hereditary Retinal Aplasia; arvelige retinadystrofier; arvelig netthinnydystrofi; Lebers medfødte synstap; Lebers medfødte amaurose; Lebers kongenitale amaurose;

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden har foreløpig ikke MT i Europa. Metoden følger et godkjenningssløp i Det europeiske legemiddelbyrå (EMA) for behandling av sjeldne sykdommer (orphan designation) og avanserte metoder (advanced therapy). Også i USA er metoden tilkjent «orphan designation» (1). Vi kjenner ikke til bruk utenom forskning. I Norge vil innføring av metoden kunne begrenses av bioteknologiloven (2).

### 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

Metoden er en genteknologisk metode for å korrigere mutasjoner i genen for fotoreseptoren RPE65 i øyets netthinneceller. Dette oppnås ved at gener for funksjonelt RPE65 er satt inn i en såkalt virusvektor. Virusvektoren pakkes inn i viruspartikler som injiseres sub-retinalt. Viruspartiklene frakter virusvektoren inn i netthinnecellene og cellene vil deretter begynne å produsere funksjonelle RPE65 fotoreseptorer. Virusvektoren inneholder ikke sykdomsfremkallende gener og netthinnecellene kan ikke produsere viruspartikler (3,4). I dette tilfellet (AAV2-hRPE65v2) er det brukt en adenovirusvektor som er ikke-integrerende, det vil si at genene som fakes inn i netthinnecellene ikke settes inn i cellenes arvestoff. Det er ikke forventet at virusvektoren eller RPE65 genene nedarves. Behandlingen gis til begge øyne og må muligens gjentas med jevne mellomrom. Det pågår kliniske studier med andre varianter av adenovirusvektorer, andre virusvektorer og andre gener som påvirker synstap (4).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Arvelig netthinne degenerasjon av typen Lebers medfødte synstap kan skyldes mange genfeil, inkludert en defekt i fotoreseptoren RPE65 i netthinne. Siden fotoreseptorer gjør at vi oppfatter lys og farge vil mutasjoner i RPE65- genen føre til alvorlig tap av syn i tidlig barndom og senere blindhet hos voksne. Mutasjonen arves ressesivt, det vil si at begge foreldre er bærere av mutasjonen når synstap oppstår. Omtrent 20 % av blindhet hos barn er antatt å skyldes mutasjoner i genen for RPE65. Forekomst i England er ca en per 80 000 (2).

### Dagens tilbud (komparator)

Det finnes ingen behandling for å bremse eller kurere Lebers medfødte synstap. Dagens tilbud består av genetisk veiledning av bærere og hjelpemidler beregnet for synshemmede og blinde.

## Status for dokumentasjon

### Metodevurdering

Vi kjenner ikke til at det foreligger norske eller internasjonale relevante metodevurderinger. Vi har identifisert en engelsk tidligvurdering fra januar 2016 (4) og et engelsk metodevarsel som jevnlig oppdateres (2).

### Klinisk forskning

Første kliniske behandling med metoden ble rapportert i 2008. Det foreligger en ferdigstilt fase III studie med 31 deltakere (se tabellen under for detaljer). Andre relevante studier (NCT00481546, NCT00516477, NCT00643747, NCT01208389, NCT00749957 og NCT00999609) har fra 8 til 24 deltakere med flere års oppfølging. Studiene har ulike sponsorer, omfatter til dels ulike vektorer og har foregått i USA, England og Frankrike. Vi har ikke vurdert resultatene.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
Utvalgte deltakere (tre år og eldre) med RPE65 mutasjon (N= 31)	AAV2-hRPE65v2	Ingen aktiv behandling**	Mobilitetstester + andre funksjonelle og sysnsrelaterte tester, sikkerhet. To års oppfølgingstid	<a href="#">NCT00999609</a> Fase III	Ferdig 2015, noen publikasjoner foreligger, men endelige resultater er foreløpig ikke publisert.

\*ClinicalTrials.gov Identifiser [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

\*\* Studien er en randomisert kontrollert studie (RCT) med overkryssing til aktiv gruppe etter ett år.

## Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	Publikasjoner fra studiene kan tyde på en positiv effekt (ikke vurdert av oss). Det kan være aktuelt å vurdere omfanget av effekt, varighet av effekt og om og hvor ofte det er behov for å gjenta behandlingen. Tilstanden er sjelden og resultatene av små studier vil være usikre.
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	Publikasjoner fra studiene kan tyde på få og ingen alvorlige bivirkninger på kort sikt (data foreligger med hensyn til oppfølging i flere år, resultatene er ikke vurdert av oss). Fullstendig vurdering av sikkerhet må muligens baseres på resultater av prekliniske dyremodeller.
Kostnader/ressursbruk	<input type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input checked="" type="checkbox"/>	Etiske aspekter bør utredes særlig med tanke på at metoden omfatter behandling av barn, som bortsett fra synstap er friske, en sjelden tilstand, begrenset dokumentasjon og et nytt og omdiskutert prinsipp for behandling.
Juridiske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>	Genterapi er i dag i Norge bare tillatt for alvorlig sykdom. Et eventuelt tilbud om metoden vil sannsynligvis måtte medføre lovendring (2). Dette er den første av potensielt flere tilsvarende metoder (3).
Annet	<input type="checkbox"/>	

## Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

## Hovedkilder til informasjon

1. [NewDrugs online AAV2-hRPE65v2](#)
2. [Bioteknologirådet Genterapi: Store muligheter og dype fallgruver, januar 2016](#)
3. [Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, UK. SPK-RPE65 gene therapy for inherited retinal dystrophies due to mutations in the RPE65 gene, March 2016](#)
4. [Smith mfl. New and emerging technologies for the treatment of inherited retinal diseases: a horizon scanning Review Eye \(2015\) 29, 1131–1140](#)

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel 17.06.2016

Siste oppdatering 17.06.2016 –alle lenker sjekket