

Metodevarsel - companion diagnostics

1. Status og oppsummering

ID2020_048 Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctogene roxaparvovec

1.1 Oppsummering

«Companion diagnostic» test for nøytraliserende antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) som er virusvektor i genterapilegemidlet valoctogene roxaparvovec (funksjonell kopi av F8-genet) til behandling av hemofili A. Status: søkt FDA om «premarket approval». Testen er ikke markedsført per dags dato. Det er ikke identifisert litteratur som beskriver effektdata av testassayet.

Populasjon: Personer med hemofili A som skal behandles med Valoctogene roxaparvovec

Komparator:

Intervensjon: Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5)

Utfall:

1.2 Type metode

- Legemiddel
 Diagnostikk
 Medisinsk utstyr
 Annet:

1.3 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd
 Kommune
 Annet:

1.4 Status for godkjenning

- Markedsføringstillatelse
 FDA godkjenning
 CE-merking

Kommentar: Søknad om «premarket approval» er sendt til FDA, (trolig) i starten av 2020.

1.5 Fagfelt i MedNytt

- 1: Blod
2: Sjeldne diagnoser

1.6 Status for bruk

- Under utvikling Brukes i Norge Ny/endret indikasjon Revurdering
 Under innføring Brukes i EU/EØS Ny/endret metode

Kommentar: Ikke markedsført per dags dato

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering
 Annen metodevurdering
 Forenklet metodikk

Andre produkter

- Kartleggingsoversikt
 Forenklet metodikk
 Formidling
 Annet: vente til det foreligger data

1.8 Aktuelle områder for metoden

- Effekt Etikk
 Sikkerhet Jus
 Helseøkonomi Annet:
 Organisatorisk

Kommentar: Da testen ikke er markedsført og vi ikke har lyktes å identifisere litteratur spesifikk for effekt av testen, anser FHI det som lite hensiktsmessig å gjøre ytterligere arbeid før det foreligger relevante data.

2. Punktoppsummering

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

2.1 Om metoden

- Test for å påvise nøytraliserende antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5)
- Benyttes som companion diagnostic for å identifisere pasienter med hemofili A som egner seg for genterapi med valoctocogene roxaparvovec (funksjonell kopi av F8-genet i en AAV5 vektor)
- ARUP Laboratories har søkt FDA om «premarket approval»
- Testen er ikke markedsført per dags dato
- Det finnes testkit på markedet, med disse er kun til bruk i forskning, ikke til diagnostisk bruk

2.2 Om dokumentasjonsgrunlaget

- En primærstudie fra 2017 beskriver ulike metoder å måle seroprevalens av eksisterende immunitet for AAV5
- To studier har benyttet tilsvarende analysemetode for å undersøke AAV5-immunitet
- Ingen systematiske oversikter eller metodevurderinger er identifisert
- Ingen metodevarsler er identifisert

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Man bør vente til det foreligger relevante data før det gjøres ytterligere arbeid med hensyn på denne testen

3. Beskrivelse av metoden

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

Generisk navn Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5)

Produktnavn Ukjent

Produsenter

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode I følge en pressemelding fra 20.02.2020 har ARUP Laboratories (i samarbeid med BioMarin) søkt FDA om «premarket approval» for et test assay for nøytraliserende antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) (1). Denne testen skal inngå som companion diagnostics til legemidlet valoctocogene roxaparvovec, som er under vurdering for markedsføringstillatelse i USA og Europa. Per i dag finnes det testkit for AAV5-antistoffer, men disse er kun til forskning og ikke for diagnostisk bruk (2).

Testen virker å basere seg på en enkel blodprøve, der plasmaet blir analysert ved elektrokjemiluminescens (3;4).

Potensiell nytte Valoctocogene roxaparvovec er et genterapeutisk legemiddel, bestående av en funksjonell kopi av *F8*-genet (ansvarlig for produksjon av faktor VIII) i en AAV5 vektor (5). Dersom pasienter har antistoffer mot AAV5 vil virusvektoren bli angrepet av immunforsvaret og gensekvensen blir ikke tatt opp i cellene. Ved å teste pasientene før eventuell oppstart av behandling kan man identifisere hvilke pasienter som sannsynligvis ikke vil få effekt av genterapien.

Sikkerhetsaspekter og risikoforhold Ukjent

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag Hemofili A er en genetisk sykdom med variasjon i *F8*-genet på X-kromosomet som gir mangel på faktor VIII i koagulasjonssystemet (6;7). Dette medfører at blodet har redusert evne til å koagulere (6;7). Sykdommen inndeles etter alvorlighetsgrad basert på graden av funksjonssvikt i koagulasjonsfaktor (6;7). **Mild sykdom:** 5-40% av normal faktoraktivitet, **moderat sykdom:** 1-5% av normal faktoraktivitet, og **alvorlig sykdom:** <1% av normal faktoraktivitet (7). De kliniske symptomene avhenger av alvorlighetsgraden, da faktoraktivitet korrelerer med graden av blødning (7). Ved **alvorlig sykdom** kan det oppstå spontane blødninger, gjerne rundt vekt bærende ledd og muskler, opptil flere ganger i uken (6). Konsekvensen ved slike blødninger er leddstivhet, muskelkontraktur, feilstilling, og muskelsvinn (6). Ekstra fryktet er blødning i indre organer eller i sentralnervesystemet (6). Ved **mild sykdom** oppstår blødninger som regel først ved skade/traume (7).

Ettersom hemofili er en recessiv, X-bundet sykdom, vil menn med denne genfeilen alltid oppleve symptomer (8). Kvinner med genfeilen vil være bærere av sykdommen, og kan i enkelte tilfeller oppleve milde symptomer (8). I Norge var det i 2014 mellom 400 og 500 personer med hemofili A (mangel på faktor VIII) eller B (mangel på faktor IX) (8). Hemofili A er vanligere enn hemofili B med et 5:1 forhold (8). Alvorlig hemofili A opptrer hyppigst (9). Hemofili kan også oppstå plutselig gjennom mutasjon, og slik ervervet hemofili rammer mellom 1-3 personer per million innbyggere (likt fordelt mellom kjønn) (10).

Dagens behandling Behandling av hemofili i dag er hovedsakelig tilføring av manglende faktor, dvs. faktor VIII for hemofili A, når blødninger oppstår (10). Ved alvorlig hemofili kan det også gis faktorerstatning som profylakse (10). I enkelte tilfeller oppstår det alloantistoffer (antistoffer mot antigener fra andre individer innen samme art) mot faktorbehandlingen, og som

	medfører at funksjonen av den tilførte faktoren hemmes (11). I slike tilfeller kan ikke faktorerstatning benyttes for behandling av blødninger eller som profylakse (11).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	Se Metodevarsel fra Legemiddelverket LM05120, publisert 26.06.2020

3.2 Referanser

1. FDA Files ARUP Laboratories' AAV5 CDx for Hemophilia A Gene Therapy Treatment [press release]. ARUP Laboratories2020.
2. CD Creative Diagnostics. AAV5 ELISA Kit (DEIA591) [Nettside]. CD Creative Diagnostics, [cited 08.06.2020]. Available from: <https://www.creative-diagnostics.com/AAV5-EIA-Kit-4036-466.htm>
3. Long BR, Sandza K, Holcomb J, Crockett L, Hayes GM, Arens J, et al. The Impact of Pre-existing Immunity on the Non-clinical Pharmacodynamics of AAV5-Based Gene Therapy. *Molecular therapy Methods & clinical development* 2019;13:440-52.
4. Falese L, Sandza K, Yates B, Triffault S, Gangar S, Long B, et al. Strategy to detect pre-existing immunity to AAV gene therapy. *Gene therapy* 2017;24(12):768-78.
5. Hemophilia News Today. Roctavian (Valoctocogene Roxaparvovec), Formerly Valrox/BMN 270 [Nettside]. Hemophilia News Today [updated 03.02.2020; cited 10.06.2020]. Available from: <https://hemophilianewstoday.com/bmn-270/>
6. Evensen SA. Blødersykdom [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 31.05.2018; cited 08.06.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/bl%C3%B8dersykdom>
7. Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia [Nettside]. UpToDate [updated 27.09.2019; cited 08.06.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemophilia%20a&source=search_result&selectedTitle=3~132&usage_type=default&display_rank=3
8. Senter for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B - mild grad [Nettside]. Senter for sjeldne diagnoser, [updated 21.03.2017; cited 08.06.2020]. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20mild%20grad/8521>
9. Senter for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B - alvorlig grad [Nettside]. Senter for sjeldne diagnoser, [updated 21.07.2017; cited 08.06.2020]. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20alvorlig%20grad/8549>
10. Poon M-C, Lee A. Haemophilia. London, UK: BMJ Best Practice; 2019. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/468/pdf/468/Haemophilia.pdf>
11. Hoots WK, Shapiro AD. Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication [Nettside]. UpToDate [updated 06.04.2020; cited 08.06.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=hemophilia%20a&topicRef=1310&source=see_link

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har identifisert én primærstudie fra 2017 som beskriver ulike metoder for å måle seroprevalens av eksisterende immunitet for AAV5 (4). Det henvises til denne i nyere studier som har undersøkt AAV5-immunitet (3;12), Den ene av disse har undersøkt AAV5 og AAV8 immunitet i en britisk kohort (n=101) bestående av hemofili A-pasienter (12).

Vi har ikke identifisert noen relevante pågående studier som spesifikt kun undersøker testing av AAV5-antistoffer. De pågående studiene vi har identifisert med hensyn på AAV5, er kliniske studier som undersøker effekt og sikkerhet av genterapien valoctocogene roxaparvovec, og som virker å benytte AAV5-testing for å identifisere aktuelle studiedeltakere.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er ikke identifisert noen relevante metodevurderinger fra Norge.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det er ikke identifisert noen relevante, internasjonale metodevurderinger.
Metodevarsel	Det er ikke identifisert noen relevante metodevarsler, hverken nasjonalt eller internasjonalt.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

- Long BR, Sandza K, Holcomb J, Crockett L, Hayes GM, Arens J, et al. The Impact of Pre-existing Immunity on the Non-clinical Pharmacodynamics of AAV5-Based Gene Therapy. *Molecular therapy Methods & clinical development* 2019;13:440-52.
- Falese L, Sandza K, Yates B, Triffault S, Gangar S, Long B, et al. Strategy to detect pre-existing immunity to AAV gene therapy. *Gene therapy* 2017;24(12):768-78.
- Stanford S, Pink R, Creagh D, Clark A, Lowe G, Curry N, et al. Adenovirus-associated antibodies in UK cohort of hemophilia patients: A seroprevalence study of the presence of adenovirus-associated virus vector-serotypes AAV5 and AAV8 neutralizing activity and antibodies in patients with hemophilia A. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2019;3(2):261-7.

5. Versjonslogg

ID2020_XXX Test av antistoffer mot adeno-assosiert virus type 5 (AAV5) – companion diagnostics til Valoctocogene roxaparvovec

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.06.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.