

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON)

1.1 Oppsummering

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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) [1, 9].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
Virkestoffnavn: Lenadogene nolparvovec
Handelsnavn: -
Legemiddelform: intravitreal injeksjon
MT-søker/innehaver: GenSight Biologics [1]

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*
- #### 1.4 Tag (merknad)
- Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Øyesykdommer.

1.7 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderinger**
 Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
Kommentar:
- Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lebers hereditære optikusnevropati (LHON) er en arvelig sykdom som gir sterkt nedsatt syn og blindhet. Den kjennetegnes ved relativt plutselig dobbeltsidig synstap, og de fleste med LHON blir funksjonelt blinde. Mer enn 95 % av tilfellene med LHON er primært forårsaket av tre forskjellige mitokondrielle DNA (mtDNA) punktmutasjoner: G3460A, G11778A og T14484C. Den vanligste mutasjonen er G11778A som utgjør omtrent 50 % av alle rapporterte tilfeller [6]. LHON og Lebers kongenitale amaurose (LCA: Lebers medfødte synstap) er to forskjellige sykdommer.

En spesiell egenskap ved LHON er at kun omkring 50 % av mennene og 10 % av kvinnene som bærer et defekt gen av mtDNA, faktisk utvikler tilstanden [2]. LHON rammer først og fremst menn mellom 15 til 25 år, mens kvinner har en tendens til å utvikle sykdommen senere i livet når østrogennivået faller [7]. Mange flere gutter enn jenter utvikler symptomer. Årsaken til dette er ikke kjent [3]. Nøyaktig forekomst av sykdommen er ikke kjent, men anses å være et sted mellom 1-9 tilfeller per 100 000 mennesker. LHON regnes derfor som en sjelden sykdom, og metoden er tilkjent orphan drug designation [1]. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes en internasjonal konsensusrapport om oppfølging og behandling ved LHON oppdatert i 2017 [4]. Det foreligger per i dag et godkjent legemiddel for behandling av LHON, idebenon (Raxone) [2]. I konsensusrapporten anbefales det at behandling med idebenon bør seponeres hos pasienter som ikke responderer. Idebenon anbefales heller ikke til pasienter som befinner seg i den kroniske fasen av sykdommen [4]. Det forskes stadig på effekten til idebenon, og selv om det finnes noen positive resultater er det foreløpig ikke forsket nok på til å kunne gå ut med generelle anbefalinger [3]. Den viktigste delen av behandling er tilrettelegging for synsnedsettelsen og ulike synshjelpemidler. I tillegg anbefales pasientene å avstå fra røyking og begrense alkoholinntaket da alkohol og røyking anses å påvirke mitokondriene negativt [3].

Virkningsmekanisme

Lenadogene nolparovec is a gene therapy that uses a harmless virus called adeno-associated virus 2 (AAV2) to introduce a healthy copy of the ND4 gene into the nucleus of a cell. About 60% of LHON cases are caused by the so-called G11778A mutation in the ND4 gene. Since the product of the ND4 gene is a mitochondrial protein, the messenger RNA (mRNA) of the healthy ND4 gene introduced by the AAV2 virus has to be shuttled from the cell nucleus to the mitochondrial membrane. This is achieved using a proprietary mitochondrial targeting sequence. The ND4 mRNA that has been shuttled to the mitochondria can then be used to produce healthy ND4 protein that can take part in energy production, thereby restoring visual acuity [5].

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av synstap grunnet Lebers hereditære optikusnevropati (LHON) [1, 9].

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

Legemidlet er genbehandling som benytter virusvektor (adeno-assosiert virus: AAV-2). Det er rimelig å anta at behandling med dette legemiddelet vil kreve en test for å undersøke antistoffer mot den aktuelle virusvektoren, men FHI har foreløpig ikke funnet informasjon om noen spesifikk test for dette legemidlet, og anser derfor potensiell test som «uavklart».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (dobbelblindede, randomiserte, placebo-kontrollerte fase III-studier).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 15 år) med LHON, forårsaket av G11778A ND4-mutasjonen, som har hatt synstap i ≤ 6 måneder (N = 39)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i ett av øyene	Sham (placebo) intravitreal injeksjon i det andre øyet	<u>Primært</u> : endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 48 i forhold til baseline <u>Sekundære</u> : endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 72 og 96 i forhold til baseline, antall personer som responderer på behandling ved uke 48, 72 og 96, ++	NCT02652767 RESCUE-studie. Dobbelblindet, randomisert, sham-kontrollert fase III-studie.	Resultater foreligger.
Pasienter (≥ 15 år) med LHON, forårsaket av G11778A ND4-mutasjonen, som har hatt synstap i 6 til 12 måneder (N = 37)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i ett av øyene	Sham (placebo) intravitreal injeksjon i det andre øyet	<u>Primært</u> : endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 48 i forhold til baseline <u>Sekundære</u> : endring i ETDRS Visual Acuity ved uke 96 i forhold til baseline, antall personer som responderer på behandling ved uke 48 og 96, ++	NCT02652780 REVERSE-studie. Dobbelblindet, randomisert, sham-kontrollert fase III-studie.	Resultater foreligger.
Pasienter som deltok i RESCUE- eller REVERSE-studien, og som ble behandlet med lenadogene nolparvovec (GS010) (N = 61)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i ett av øyene	Sham (placebo) intravitreal injeksjon i det andre øyet	<u>Primært</u> : bivirkninger opp til 5 år med oppfølging <u>Sekundære</u> : livskvalitet (VFO-25 og SF-36), visuell forbedring, ++	NCT03406104 RESCUE and REVERSE Long-term Follow-up-studie. Åpen fase III-studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i august 2022.
Pasienter (≥ 15 år) med LHON, forårsaket av G11778A ND4-mutasjonen, som har hatt synstap i ≤ 12 måneder (estimert N = 90)	Lenadogene nolparvovec (GS010) intravitreal injeksjon i begge øyne	Placebo intravitreal injeksjon i ett av øyene, Lenadogene nolparvovec (GS010) i det andre øyet	<u>Primært</u> : Best-Corrected Visual Acuity etter 1 år <u>Sekundære</u> : Best-Corrected Visual Acuity etter 2 år, respons, livskvalitet (VFO-25 og SF-36), bivirkninger, ++	NCT03293524 REFLECT-studie. Dobbelblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase III-studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i juni 2024.

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [8].
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler [1, 7].

4. Referanser

- [1] Lenadogene nolparvovec. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 9 november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenadogene-nolparvovec/>
- [2] Lebers hereditære optikus nevropati (LHON). Sansetap.no. [oppdatert 29 januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sansetap.no/diagnoser-og-tilstander/syn/lebers-hereditaere-optikus-nevropati-lhon/>
- [3] Medisinsk beskrivelse av Lebers hereditære optikusnevropati. FRAMBU kompetansesenter for sjeldne diagnoser. [oppdatert november 2019]. Tilgjengelig fra: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/medisinsk-beskrivelse-lebers-hereditaere-opticus-nevropati/?c=95&d=735>
- [4] Carelli V, et al. 2017 International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2017;37(4):371-381.
- [5] Lumevoq (GS010). Mitochondrial disease news. [oppdatert 8 januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://mitochondrialdiseasenews.com/gs010/>
- [6] About LHON. LHON society. [hentet 30 november 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.lhonsociety.org/about-lhon/>
- [7] Lenadogene nolparvovec (GS-010) for vision loss from Leber's hereditary optic neuropathy due to mutation of the ND4 gene. National Institute for Health Research. [oppdatert november 2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2017/12/12235-Lenadogene-for-vision-loss-in-Lebers-hereditary-optic-neuropathy.pdf>
- [8] Lenadogene nolparvovec for treating Leber's hereditary optic neuropathy [ID1410]. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 1 september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10391>
- [9] Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 09-12 November 2020, European Medicines Agency [publisert 09.11.2020]. Hentet fra: [Publication_Agenda CHMP 09-12 November 2020 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2020/11/09/CHMP-agenda-09-12-november-2020)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden