

Helsedirektoratet  
v/ Anne Forus  
PB 220 Skøyen  
0213 Oslo

Vår ref.: 2019/4

Deres ref.: 19/2295-1

Dato: 22.02.2019

## Godkjenning av genterapi - Luxturna

Novartis Norge AS har søkt om godkjenning for genterapien Luxturna (voretigen neparvovek) til behandling av arvelig øyesykdom (netthinne-/retinadystrofi). Ved behandling med Luxturna benyttes en adenoassosiert virusvektor (AAV2) for å levere en funksjonell kopi av genet RPE65 til celler i netthinnen i øyet for å kompensere for en genfeil som gir defekte fotoreseptorer og gradvis synstap og i en del tilfeller blindhet. Det finnes i dag ikke effektive behandlinger. Luxturna har nylig fått markedsføringstillatelse i EU og i Norge.

Kliniske studier har vist god effekt av genterapien. Etter behandling kunne 62 % av pasientene navigere rundt i en labyrint ved den laveste lyssettingen (skumringslys), mot 0 % i kontrollgruppen som ikke hadde fått behandling. Effekten varte i minst tre år. Det er likevel usikkerhet om langtidseffekten på grunn av manglende dokumentasjon. De vanligste bivirkningene (som kan ramme flere enn 1 av 20) er rødhet i øyet pga. økt blodtilførsel, uklarerheter i linsen (grå stær) og økt trykk i øyet.

Anmodningen fra Helsedirektoratet ble oversendt Bioteknologirådet den 28.01.2019, i tråd med bioteknologilovens § 6-3. Bioteknologirådet vurderer her om vilkår for genterapi er oppfylt, og om det er særskilte etiske problemstillinger som reises.

### Vilkår om alvorlighet

Ett av vilkårene for godkjenning av genterapi etter bioteknologiloven er at det kun skal brukes til å behandle alvorlig sykdom, eller hindre at slik sykdom oppstår. Et sentralt spørsmål er om netthinne-/retinadystrofi (synstap) er å anse som en tilstrekkelig alvorlig sykdom til å oppfylle vilkåret.

Formålet med alvorlighetskriteriet er drøftet i stortingsmeldinger og lovproposisjoner skrevet i forbindelse med at bioteknologiloven først ble utarbeidet og innført i 1994, og senere da den ble revidert i 2003. Særlig ble det fremhevet at genterapi var en ny teknologi man hadde lite erfaring med, og kunnskapsgrunnlaget om risiko og effekt derfor svært begrenset. Førre-var-prinsippet var derfor sentralt da alvorlighetskriteriet for genterapi ble vedtatt.

Det går imidlertid ikke klart frem av hverken loven eller forarbeidene hva som omfattes av begrepet «alvorlig sykdom». Dette ble påpekt av flere instanser under høringsrundene, og er også problematisert og drøftet av både Bioteknologirådet og Helsedirektoratet under evalueringen av loven. Hvorvidt synstap, som ikke er en livstruende tilstand, er å anse som tilstrekkelig alvorlig er derfor ikke umiddelbart entydig.

Bioteknologirådet mener genterapien Luxturna oppfyller bioteknologilovens vilkår om alvorlig sykdom og anbefaler at den godkjennes. Rådet legger følgende vurderinger til grunn:

- **Forholdet mellom nytte og risiko**

I vurderingen av om den enkelte sykdom skal anses som alvorlig i forbindelse med genterapi, ble det i forarbeidene til bioteknologiloven i 2003<sup>1</sup> fremhevet at det må ses hen til hvilken risiko og usikkerhet som knytter seg til behandlingen: *«Desto større usikkerhet og risiko, desto strengere krav må det settes til alvorligheten av sykdommen. Behandling med genterapi må ikke utsette den syke for forverring av helse eller leveutsikter. Det må tas med i vurderingen om det finnes annen behandling som med rimelig grad av sikkerhet kan gi et like godt resultat som det man håper kan bli resultatet av genterapiutprøvingen.»*

Bioteknologirådet mener kunnskapsgrunnlaget om risiko samt forholdet mellom risiko og nytte i dette tilfellet tilsier at sykdommens alvorlighetsgrad er tilstrekkelig for å oppfylle vilkåret.

- **Luxturna er ikke en eksperimentell behandling**

At genterapi stort sett ble ansett som eksperimentell forskning, var et vesentlig argument for å begrense bruken til behandling og forebygging av alvorlig sykdom. Blant annet sa Sosialkomiteens flertall i 2002<sup>2</sup> i forbindelse med revidering av bioteknologiloven at *«det er viktig at metoder som i dag er å anse som eksperimentelle, bare tas i bruk når den tilstanden som skal behandles, er så alvorlig at en feilslått behandling ikke medfører en dramatisk forverring av den sykes helse eller leveutsikter. Flertallet mener det er viktig at kliniske genterapiforsøk på alvorlig syke mennesker ikke medfører dramatisk forverring av den sykes helse eller leveutsikter, og eksperimentering skal ikke foregå. Dette flertallet er enig med Regjeringen i at dagens krav om at genterapi skal begrenses til alvorlig sykdom, videreføres»*. Bioteknologirådet påpeker at Luxturna har vært utprøvet over tid, og har markedsføringstillatelse i både Norge, EU og USA. Behandlingen ansees derfor ikke som eksperimentell.

- **Forståelse av begrepet alvorlighet**

Hverken i bioteknologiloven eller i dens forarbeider går det klart frem hva som menes med alvorlig sykdom. Det fremheves at man må vise varsomhet med å ta i bruk teknologien til mindre alvorlige sykdommer. At genterapi på daværende tidspunkt var å anse som usikkert og risikabelt ble brukt som argument for vilkåret om alvorlighet. Det står i forarbeidene<sup>Feil!</sup> Bokmerke er ikke definert. *«Pasientens prognose bør være så dårlig at det berettiger å tilby en mulig risikabel behandling. Men selv hos pasienter som har en umiddelbar livstruende sykdom og som ikke har annet håp enn genterapi, må det være en forutsetning at det foreligger et faglig*

---

<sup>1</sup> Ot.prp. nr. 64 (2002-2003): <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/otprp-nr-64-2002-2003-/id174087/sec2>

<sup>2</sup> Innst. S. nr. 238 (2001-2002): <https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Publikasjoner/Innstillinger/Stortinget/2001-2002/inns-200102-238/?lvi=0>

*berettiget håp om at behandlingen vil føre til bedring av pasientens tilstand.»* Det er ikke klart om begrepet «livstruende» her skal være en forutsetning for godkjenning.

Også i andre sammenhenger har det vært et behov for avklaring om begrepet alvorlighet. I Prioriteringsmeldingen fra 2016<sup>3</sup> ble begrepet grundig drøftet. Departementet foreslo der, i tråd med anbefalinger fra flere prioriteringsutvalg, at alvorlighet skal vurderes ut fra tre kriterier:

- risiko for død eller funksjonstap
- graden av fysisk og psykisk funksjonstap og smerter
- fysisk eller psykisk ubehag

Bioteknologirådet mener forståelsen av alvorlighetsbegrepet som ligger til grunn for prioriteringsmeldingen tilsier at arvelige retinadystrofier kan oppfylle vilkåret om alvorlig sykdom.

Bioteknologirådet anser at genterapien Luxturna oppfyller bioteknologilovens kriterier for godkjenning, og har ingen ytterligere merknader dersom SLV og REK gir sin godkjenning.

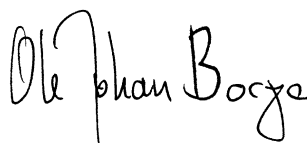
Bioteknologirådet viser forøvrig til tidligere uttalelse<sup>4</sup> om genterapi og understreker at vilkåret om alvorlighet bør utgå. Genterapi bør imidlertid kun tillates til medisinsk bruk. Dette er i tråd med anbefalinger fra både Helsedirektoratet<sup>5</sup>, Departementet<sup>6</sup> og Stortinget<sup>7</sup>.

Med vennlig hilsen



Bjørn Myskja

nestleder



Ole Johan Borge

direktør

Saksbehandler: Seniorrådgiver Sigrid Bratlie

<sup>3</sup> Meld. St. 34 (2015-2016): <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>

<sup>4</sup> <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2015/12/Uttalelse-om-genterapi1.pdf>

<sup>5</sup> <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/997/Evaluering-av-bioteknologiloven-2015-IS-2360.pdf>

<sup>6</sup> Meld. St. 39 (2016-2017): <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-39-20162017/id2557037/sec1>

<sup>7</sup> Innst. 273 S (2017-2018): <https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Publikasjoner/Innstillinger/Stortinget/2017-2018/inns-201718-273s/?all=true>