

Helsedirektoratet  
PB 220 Skøyen  
0213 Oslo

Vår ref.: 2020/77

Deres ref.: 20/7905-3

Dato: 08.05.2020

## Godkjenning av genterapi - Givlaari

Vi viser til brev fra Helsedirektoratet datert 16.04.2020, med anmodning om uttalelse fra rådet om godkjenning av genterapien Givlaari (givosiran).

Bioteknologirådet anser at medikamentet Givlaari oppfyller bioteknologilovens bestemmelser om genterapi.

### 1. Bakgrunn

Helsedirektoratet mottok 10.03.2020 søknad om godkjenning av Givlaari (givosiran) etter bioteknologilovens bestemmelser om genterapi, fra produsenten Alnylam Netherlands B.V.

Givlaari fikk betegnelsen «Orphan Designation» i EU i august 2016,<sup>1</sup> fordi det kan møte et udekket behov for behandling av en sjelden tilstand. Medikamentet ble også karakterisert som «Priority Medicine» av det europeiske legemiddelverket (EMA) i 2017.<sup>2</sup> Givlaari fikk markedsføringstillatelse i EU og i Norge 2. mars 2020.

Bestillerforum RHF behandlet metodevarsel om givosiran den 30. mars, og har gitt Helsedirektoratet i oppdrag å vurdere givosiran etter bestemmelser i bioteknologiloven. Statens Legemiddelverk har fått i oppdrag å utføre en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering. Oppdraget gjelder givosiran til behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP).

I henhold til bioteknologilovens § 6-3 skal søknader om genterapi forelegges Bioteknologirådet før avgjørelse om godkjenning treffes. Bioteknologirådet behandlet saken om godkjenning av genterapien Givlaari på rådsmøte 6. mai 2020.

#### 1.1 Om sykdomstilstanden

Medikamentet Givlaari er til behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre. AHP er en gruppe sjeldne, arvelige sykdommer. Tilstanden skyldes opphopning av mellomprodukter (porfyriner) fra produksjonen av hem, en jernforbindelse som gjør at hemoglobin kan ta opp og frigi oksygen.

Det er beskrevet flere ulike former for akutt porfyrisykdom, hvorav akutt intermitterende porfyri (AIP) er den hyppigst forekommende formen i Norge. AIP skyldes en defekt i genet som koder for enzymet PBG (porfobilinogen)-deaminase. Enzymdefekten kan føre til en opphopning av porfyrinproduktene PGB og ALA (aminolevulinsyre), og man tror at det er de uvanlig høye mengdene

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari>

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf)

av disse produktene, eller mangel på hem, som påvirker kroppens nervesystem og dermed gir de symptomene som er beskrevet. Det er imidlertid anslått at kun 10-20 % av dem som har mutasjon i genet for PGB vil utvikle symptomer. Flertallet av personer som er disponert for sykdommen vil derfor ha få eller ingen alvorlige symptomer i løpet av livet.

Symptomene debuterer først etter puberteten i de fleste tilfellene, og symptomene er vanligvis mest fremtredende mellom 20- og 40-års alderen. Både arv og ytre påvirkning har betydning for utvikling av symptomer ved AIP. Legemidler, alkohol, forandringer i kjønnshormoner, infeksjoner, stress og slanking/faste er kan utløse anfall. Symptomene kan være sterke magesmerter, kvalme, oppkast og eventuelt psykiske og nevrologiske symptomer (nedsatt følelse, muskelsvakhet, lammelser). Dersom ikke adekvat behandling blir gitt, vil det kunne få alvorlige konsekvenser. Høyt blodtrykk, nedsatt nyrefunksjon og økt risiko for leverkreft kan forekomme hos AIP-pasienter.

Pasientene kan selv behandle milde symptomer hjemme, ved å rette opp i forhold som kan virke utløsende og ved å innta økt mengde sukker. Ved alvorlige anfall kan sykehusinnleggelse være nødvendig. Behandlingen på sykehus kan inkludere smertestillende, intravenøs glukose og hem. Ved å tilføre hem bremses produksjonen og det dannes mindre PGB og ALA. Hormonregulerende behandling og levertransplantasjon kan også være andre aktuelle tiltak.

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) er en del av Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser. NAPOS er lokalisert på Haukeland universitetssykehus.<sup>3</sup>

## 1.2 Om genterapien

Ifølge preparatomtalen (vedlagt i brev fra Helsedirektoratet) for genterapien, fører givosiran, som er virkestoffet i Givlaari, til nedbrytning av skadelige stoffer i blodet. Mekanismen er i gruppen RNA-interferens, som gir slukking av genaktivitet. Givosiran er et dobbelttrådig siRNA (small interfering RNA), som gir nedbrytning av *ALAS1* (aminolevulinsyre-syntase 1) budbringer-RNA i leverceller. Dette gir igjen reduserte nivåer av mellomproduktene ALA og PGB, som er de viktigste årsaksfaktorene til sykdom.

Medikamentet skal, ifølge preparatomtalen, gis subkutant (under huden), og anbefalt dose skal gis én gang per måned. Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt for pasienter med andre AHP-former enn AIP. De hyppigst forekommende bivirkningene som er rapportert hos pasienter behandlet med givosiran, er reaksjoner på injeksjonsstedet, kvalme og fatigue.

## 2. Bioteknologirådet vurdering

Bioteknologirådet anser at genterapien Givlaari oppfyller bioteknologilovens bestemmelser om genterapi.

Med vennlig hilsen



Ole Frithjof Norheim  
leder



Elisabeth Gråbøl-Undersrud  
fung. direktør

Saksbehandler: seniorrådgiver Hilde Mellegård

<sup>3</sup> <https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansesenter-for-porfyrisykdommer-napos>