

Botniadystrofi

Botniadystrofi är en ovanlig ögonsjukdom som innebär att synceller i ögats näthinna förstörs. Patienter får nedsatt synförmåga och sjukdomen leder vanligen till blindhet. Nu ska en klinisk läkemedelsprövning, den första på människa, visa om en genterapi kan bromsa förloppet eller kanske helt bota patienten.

FAKTA

Företag:

Novartis

Ansvarig:

Camilla Westling,
ansvarig projektledare, Novartis



Prövningsfas:

Fas I

Patienter i prövningen:

15 – 21

Patientgrupp:

Patienter med botniadystrofi vilket är en genetiskt nedärvd ögonsjukdom

Studiedesign:

Fem kohorter med tre patienter vardera och med möjlighet att addera en sjätte kohort under prövningen

Botniadystrofi tillhör en grupp av näthinnesjukdomar kallad retinitis pigmentosa och orsakas av mutationer i RLBP1-genen. Sjukdomen är ärftlig och ovanlig och förekommer främst i Västerbotten, men det finns också patienter identifierade i andra länder, t.ex. i Kanada. Sjukdomen leder till nedsatt förmåga att se i mörker (nattblindhet) på grund av att syncellerna i näthinna förstörs. Med åren blir synen allt mer försämrad och leder vanligen till blindhet i vuxen ålder. Det finns i dagsläget inte någon godkänd behandling för den här patientgruppen.

Den här kliniska läkemedelsprövningen med en genterapi är en så kallad "first in human" (fas I) vilket innebär att den aktiva substansen i läkemedlet för första gången prövas på människa efter att det har genomförts djurstudier med lovande resultat.

2012 inleddes arbetet med att planera och förbereda prövningen och i maj 2018 godkändes prövningsprotokollet. I september 2018 screenades den första patienten och i slutet av samma år gavs den första behandlingen inom ramen för prövningen. De slutliga resultaten från prövningen förväntas kunna publiceras under 2026.

– Arbetet med att planera och förbereda den här prövningen har varit omfattande och pågått under lång tid, bland annat eftersom indikationen var helt ny för oss på Novartis. Men det är också en genterapi, som är en helt ny typ av läkemedelsbehandling som innebär att man använder sig av ett virus där man justerat och förändrat arvsmassan i botande syfte, säger Camilla Westling som är ansvarig projektledare på Novartis.

2012 inledde Novartis globala forskningsavdelning ett samarbete med den internationellt mest kända forskaren med kunskap och klinisk erfarenhet om Botniadystrofi, och som finns i Sverige. Detta för att gemensamt utveckla ett prövningsprotokoll för att identifiera vilka variabler som ändamålsenligt kan utvärdera om behandlingen har förväntad effekt. Inom ramen för samarbetet ingick också att utveckla, testa och utvärdera vilka metoder som behöver användas för att mäta effekten av behandlingen.

– Från tidigare forskning visste vi att majoriteten av de patienter som diagnostiserats med Botniadystrofi fanns i Sverige, vilket gjorde att vi inte behövde genomföra en traditionell feasibility-process berättar Camilla Westling.

Den ursprungliga planen var att den erfarna läkare som Novartis samarbetat med kring protokollutvecklingen också skulle vara huvudprövare men förutsättningarna hade hunnit förändras då provningsprotokollet var utarbetat och det var dags att inleda arbetet med att starta provningen. En annan klinik med vilja, intresse och förutsättningar att genomföra provningen identifierades. Kliniken ligger dock geografiskt långt bort från var de flesta patienterna bor.

– Lösningen blev att kliniken som var ursprungligen påtänkt för provningen och som de flesta av patienterna tillhör, istället fungerar som remitterande klinik. Provningens protokoll med ett stort antal besök i kombination med lång uppföljning innebär en logistisk utmaning för såväl prövare som för patienten. Men att patienterna behöver resa långt för att kunna delta i provningen, både vid screening, behandling och alla uppföljningstillfällen verkar inte ha minskat intresset från patienterna. Patienterna är väldigt motiverade, säger Camilla Westling.

Det tog ett år av förberedelser för företaget att tillsammans med huvudprövaren, skapa de förutsättningar som krävs för att genomföra en provning i fas I vilket var helt nytt för kliniken.

– Det hade inte varit möjligt utan det engagemang som genomsyrar hela den här kliniken. Här mötte vi en driven huvudprövare och en hel klinik som förmedlar ett genuint forskningsintresse och en vilja att kunna erbjuda patienterna den senaste behandlingen. Kanske var engagemanget så stort eftersom provningen avsåg en patientgrupp där det i dagsläget inte finns några godkända behandlingar som har potentialen att bromsa eller t.o.m. bota sjukdomen. Vi har ju inga resultat så vi kan ju inte lova att det fungerar, säger Camilla Westling.

Kliniken har numera och som ett resultat av provningen, skaffat sig gedigen erfarenhet av First in Human-provningar för genterapi inom ögonsjukvård.

En klinisk läkemedelsprovning med en genterapi skiljer sig betydligt från en vanlig provning med en läkemedelssubstans, särskilt när det rör sig om en provning i fas I. Bland annat berörs andra myndigheter vid sidan om Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten, som exempelvis Arbetsmiljöverket och Naturvårdsverket.

– Det har varit svårt för oss att få klara besked kring vilka regelverk vi måste förhålla oss till och hur dessa ska tolkas. Regelverken är otydliga och inte sällan hänvisar de olika myndigheterna till varandra. Det tog över ett år av planering och förberedelse av provningen. Den tiden hade kunnat vara kortare om information kring de krav och regler som de berörda myndigheterna ansvarar för, och som rör provningsfasen för en genterapi, hade varit tydlig och samlad på ett och samma ställe, säger Maria Erlesand som är ansvarig på Regulatory Affairs på Novartis.

Det tog även tid att sätta upp provningen i samarbete med sjukhusapoteket. Det är inte självklart att sjukhusapoteket vill eller kan tillhandahålla de resurser som den här typen av provningsläkemedel kräver i sin hantering, både när det gäller infrastruktur som exempelvis tillgång till kylar och frysar, men också kompetensmässigt. Ett problem kan också uppstå om ett nytt sjukhusapotek upphandlas under pågående provning.

– Det blev tydligt att sjukhusapoteken inte hade någon etablerad rutin för att hantera genterapier och vi fick olika svar beroende på vem inom apotekskedjan som vi pratade med. Att det dessutom var en produkt som skulle prövas i fas I gjorde det än mer svårorienterat och komplicerat, säger Camilla Westling.

Kraven kring hantering av genterapi i behandlingen innebar omfattande utbildningsinsatser för att sköterskor och övrig studiepersonal på kliniken skulle få möjlighet att träna och förbereda sig. Dessutom krävdes utbildning i behandlingsmetoden. En kirurg från USA utbildade provningspersonalen i den särskilda metoden att injicera läkemedlet i ögat.

