



**FRAMBU**

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER

Småskrift nr 49

**Nye muligheter for behandling  
ved sjeldne diagnoser**

ISBN 1501-973X

# Forord

Målet med dette heftet er å gi en kort innføring om utprøvende og eksperimentell behandling ved sjeldne diagnoser.

Heftet er først og fremst skrevet for personer med en sjelden diagnose og deres pårørende, samt tjenesteytere rundt disse.

Teksten er skrevet av Frambus overlege Øivind J. Kanavin.

## **Hvorfor skrive om ny behandling?**

Mulighet for behandling for sjeldne tilstander er raskt økende og mange nye medikamenter og behandlingsformer prøves nå ut. Godt hjulpet av ny kunnskap om arvemateriale og cellefunksjon, arbeider forskningssentra og farmasøytisk industri stadig frem nye behandlingsformer som retter seg mer direkte mot selve årsaken til tilstanden enn det som har vært tilfelle tidligere.

Samtidig er det vanskelig å holde oversikt over den store aktiviteten på feltet. Vi gir derfor her en kort innføring i prosessen fra utvikling og utprøving til godkjent behandling.

Vi håper heftet vil være til nytte og tar gjerne imot tilbakemeldinger på og tilføyelser til det som står her!

Heftet ble gitt ut første gang i 2013, og ble revidert våren 2018.

Frambu, mai 2018

# Innhold

|  |    |
|--|----|
| Hva er etablert, utprøvende og eksperimentell behandling?                              | 4  |
| Hvem betaler for utgifter forbundet med ikke-etablert behandling?                      | 4  |
| Har jeg rett til å få behandling i utlandet når det ikke finnes behandling i Norge?    | 5  |
| Godkjenning av legemidler  | 5  |
| Hva er en klinisk studie?  | 6  |
| Faser i kliniske studier   | 6  |
| <i>Fase I - toleransetesting av legemiddelet</i>                                       |    |
| <i>Fase II - terapieffekt og dosetilpasning</i>  |    |
| <i>Fase III - dokumentasjon av effekt på større pasientgrupper</i>                     |    |
| <i>Fase IV - langtidseffekt og sjeldne bivirkninger</i>                                |    |
| Kliniske studier i Norge   | 7  |
| Hvem er ansvarlig for utprøvningsstudier?  | 7  |
| Hvordan gjennomføres en klinisk studie?  | 7  |
| Hvordan kan man få informasjon om det finnes kliniske studier for en bestemt diagnose? | 8  |
| Hvordan kan man gå frem for å delta i et klinisk forsøk?                               | 8  |
| Hvor stor risiko er forbundet med deltakelse i et klinisk forsøk?                      | 9  |
| Andre aspekter av klinisk utprøving det er viktig å være klar over                     | 9  |
| Hvor lang tid tar det fra et medikament prøves ut til det kan søkes godkjent?          | 9  |
| Eksempler på nyere behandlingsformer.  | 10 |
| <i>Benmargstransplantasjon /Stamcelleterapi</i>  |    |
| <i>Genterapi</i>   |    |
| <i>Enzymerstatningsterapi (ERT)</i>  |    |
| <i>Substratreduksjonsterapi (SRT)</i>  |    |
| <i>Exon-skipping</i>   |    |
| <i>Chaperone-terapi</i>  |    |
| <i>Bruk av kjente medikamenter til ny indikasjon ved sjelden tilstander</i>            |    |
| <i>Utprøvende behandling med norske deltakere</i>                                      |    |
| Referanser og litteratur   | 12 |
| Kort beskrivelse av Frambu og Frambus tjenester  | 13 |

# Nye muligheter for behandling ved sjeldne diagnoser

*Frambus rolle er å spre kunnskap og gi råd om sjeldne tilstander. Vurdering av spesifikk behandling eller diagnostikk ligger utenfor vårt kompetanseområde. Teksten i dette heftet gir derfor bare en kort, generell innføring om utprøvende og eksperimentell behandling og forsøker å svare på vanlige spørsmål om dette.*

## Hva er etablert, utprøvende og eksperimentell behandling?

Det går et skille mellom den behandling som er godkjent av norske myndigheter såkalt etablert behandling, og den behandling som betegnes som forskning, såkalt eksperimentell og utprøvende behandling. Norsk helsevesen betaler for etablert behandling, men i utgangspunktet ikke for forskningsbasert behandling.

Utprøvende/eksperimentell behandling vil si behandling som ennå ikke er formelt godkjent av landets myndigheter. Slik behandling er ikke blitt vurdert på forskriftsmessig vis i forhold til hvor virksom den er og hvilke bivirkninger den gir. Denne type behandling må gå gjennom en rekke formelle steg for å bli en etablert (godkjent) behandling. Når et medikament er godkjent av et lands myndigheter, kalles det etablert behandling.

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten definerer ikke-etablert behandling slik:

- Eksperimentell behandling er udokumentert behandling som ikke er ledd i kontrollerte undersøkelser, og hvor virkning, risiko og bivirkninger er ukjent eller ufullstendig klarlagt.
- Utprøvende behandling er behandling som utprøves som ledd i en vitenskapelig studie, men der kravene til fullverdig dokumentasjon i forhold til etablert behandling ennå ikke er tilfredsstillende

## Hvem betaler for utgifter forbundet med ikke-etablert behandling?

I utgangspunktet dekkes kun godkjent (etablert) behandling av det offentlige.

Hvert helseforetak har et utenlandskontor som tar imot og vurderer søknader om behandling i utlandet. Henvendelse rettes til det helseforetaket man tilhører.

Vår begrensede erfaring tilsier at legemiddelfirmaet som står bak utprøvingen også dekker utgiftene til gjennomføringen av utprøvende/eksperimentell behandling. Som regel dekker firmaet alle utgifter personer som deltar har i forbindelse med utprøvingen, men ikke tapt arbeidsfortjeneste.

## Har jeg rett til å få behandling i utlandet når det ikke finnes behandling i Norge?

Dersom det ikke finnes et adekvat tilbud i Norge for den tilstanden du har, kan du ha rett til nødvendig helsehjelp i utlandet etter [pasientrettighetslovens § 2-1 femte ledd](#) (1). Kontakt [Oslo universitetssykehus HF](#), [Helse Bergen HF](#), [St. Olavs hospital](#) eller [Helse Nord RHF](#), avhengig av hvilken helseregion du bor i.

I "[Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd](#)", også kalt prioriteringsforskriften (2), står det følgende:

### § 3. Helsehjelp i utlandet på grunn av manglende kompetanse i Norge

*En pasient som har rett til nødvendig helsehjelp, men som ikke kan få helsehjelp fordi behandling ikke kan utføres forsvarlig i Norge etter akseptert metode, har rett til helsehjelp i utlandet, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 2-1 femte ledd. Det er en forutsetning at helsehjelpen kan utføres forsvarlig av tjenesteyter i utlandet etter akseptert metode og at pasientens tilstand og den aktuelle behandlingen tilfredsstillende kravene i § 2.*

*I spesielle tilfeller kan enkeltpasienter med sjeldne sykdomstilstander få eksperimentell eller utprøvende behandling i utlandet selv om vilkårene i § 2 første ledd nr. 2 og § 2 tredje ledd ikke er oppfylt.*

*I denne paragrafen menes med: eksperimentell behandling: udokumentert behandling som ikke er ledd i kontrollerte undersøkelser, og hvor virkning, risiko og bivirkninger er ukjent eller ufullstendig klarlagt. utprøvende behandling: behandling som utprøves som ledd i en vitenskapelig studie, men der kravene til fullverdig dokumentasjon i forhold til etablert behandling ennå ikke er tilfredsstillende.*

*sjeldne sykdomstilstander: sykdommer eller sykdomstilstander som forekommer så sjelden og/eller er så spesielle, at det ikke er bygget opp noe nasjonal kompetanse.*

*Manglende kapasitet i spesialisthelsetjenesten gir ikke rett til behandling i utlandet etter denne bestemmelsen. Rett til behandling omfatter ikke forsendelse av laboratorieprøver for analyse ved utenlandsk tjenesteyter uten som ledd i behandling i utlandet.*

## Godkjenning av legemidler

På helse og omsorgsdepartementets nettsider står det slik:

### Godkjenning av legemidler

*Produsenter som ønsker å selge sine legemidler på det norske markedet, må søke om markedsføringstillatelse. Søknaden sendes Statens legemiddelverk. EØS-avtalen har medført at Norge har det samme regelverket for legemidler som EU. Kravene til søknadens utforming og innhold er også felles.*

*For at Statens legemiddelverk skal kunne gi markedsføringstillatelse, må produsenten i søknaden dokumentere legemidlets farmasøytiske kvalitet, sikkerhet og (medisinske) effekt. Dette gjøres ved at søknaden vedlegges blant annet kjemisk, farmasøytisk, biologisk, preklinisk og klinisk dokumentasjon. Statens legemiddelverk vurderer på grunnlag av innsendt dokumentasjon om legemidlet har en nytte som overstiger risikoen ved bruken av legemidlet. Markedsføringstillatelse kan bare utstedes dersom legemidlet har et positivt nytte/risikoforhold.*

## Hva er en klinisk studie?

En klinisk studie er et ledd i en utprøvende behandling. Med utprøvende behandling menes behandling som prøves ut som ledd i en vitenskapelig studie, men der kravene til fullverdig dokumentasjon i forhold til etablert behandling ennå ikke er tilfredsstillende

Når produsenten skal sende inn en søknad om markedsføringstillatelse, kan dette skje i ulike prosedyrer: Medikamenter prøves ut på en systematisk måte i såkalte kliniske studier (clinical trials). Etter en omfattende, innledende fase hvor det virksomme stoffet oppdages, testes ut i laboratoriet og går gjennom dyreforsøk, vil de aller mest lovende prøves ut i kliniske forsøk.

På Oslo Universitetssykehus sin hjemmeside står følgende om kliniske studier:

Kliniske studier er studier som utføres på mennesker og er også kjent som utprøvende behandling. Hensikten med kliniske studier er å undersøke virkningen av medisinske behandlingsmetoder for å sikre best mulig behandling av pasienter. Pasienter som er med i studier følges tett for å oppdage mulig effekt og bivirkninger av nye medisiner eller metoder.

*Kliniske studier er viktige for å undersøke/teste ut:*

- nye legemidler (medisiner)
- nytt medisinsk utstyr, f.eks. hofteproteser og pacemakere
- nye medisinske prosedyrer, som nye operasjonsteknikker, strålebehandlingsteknikker m.m.
- mestring, livskvalitet, bivirkninger etc. knyttet til en behandling

## Faser i kliniske studier

Kliniske studier deles som regel inn i fire faser. [Illustrert farmakologi](#) (3) beskriver disse slik:

### *Fase I – toleransetesting av legemidlet*

Fase I er første utprøving på mennesker. Den foretas hovedsakelig på et lite antall, friske, frivillige, unge voksne. Hensikten er å undersøke hvor godt substansen tolereres, og å gjennomføre farmakokinetiske undersøkelser. Likeledes studeres en effekter som ikke er avslørt i dyreforsøk, og ønsker å finne frem til retningslinjer for doseringer i videre kliniske forsøk. I noen tilfeller utføres fase I-studier på pasienter. Det skjer med spesielt toksiske legemidler som man ikke vil gi til friske personer, men som man aksepterer å prøve ut på pasienter med alvorlige sykdommer som kreft eller andre sykdommer en ikke har god behandling for.

### *Fase II – terapieffekt og dosetilpasning*

Fase II-studier utføres på små pasientgrupper som man tror vil ha hjelp av den aktuelle behandlingen. Her ønsker man å finne frem til en dose som de fleste brukerne har effekt av uten å få for plagsomme bivirkninger. Samtidig studeres det hvordan legemidlene virker sammen med andre legemidler som kan være naturlige å bruke samtidig. Det er vanlig at slik sammenlikning i fase II er «åpen». Det betyr at både pasient og lege vet hvem som får testsubstans, og hvem som får tradisjonell terapi. Hvis resultatene fra fase II viser at preparatet har gunstige effekter, går en videre til neste fase.

### *Fase III – dokumentasjon av effekt på større pasientgrupper*

I fase III testes gjerne et stort antall pasienter (over 1000), ofte ved flere regionale sentre. Utvelgelse og fordeling av pasienter til ulike behandlingsgrupper skjer etter strenge vitenskapelige kriterier. Prosedyren for utprøvingen er lik ved alle sentrene.

Hensikten med fase III er å dokumentere de effektene en har funnet i tidligere faser, og å finne hyppigheten av subjektive og objektive bivirkninger. Likeledes ønsker en i denne fasen å oppdage bivirkninger som er sjeldne, men alvorlige, og effekter som kommer etter lang tids bruk.

I fase III sammenliknes testsubstansen med etablerte legemidler og eventuelt med placebo. Placeboeffekter er omtalt i kapittel 3, Farmakodynamikk. Sammenlikningen utføres oftest randomisert og dobbelt blindt. Randomisert vil si at det skal være tilfeldig om en pasient får testsubstansen, et etablert legemiddel eller placebo. Dobbelt blindt vil si at verken pasient eller den som deler ut legemidlet til pasienten, vet hvem som får hva. Randomiserte, dobbelt blinde studier benyttes for at ikke resultatet skal bli påvirket av at pasient eller behandler har en forutinntatt holdning til virkning og effekt av testsubstansen.

Ved avslutningen av fase III utformes det en rapport om resultatene fra undersøkelsene. Rapporten danner grunnlag for en søknad om registrering og markedsføring av substansen som et legemiddel.

#### *Fase IV – langtidseffekter og sjeldne bivirkninger*

Registrering av effekter av et legemiddel fortsetter etter at legemidlet er registrert og tatt i bruk, siden bivirkninger kan forekomme så sjelden at de ikke oppdages i tidlige faser på små pasientgrupper. Oppfølging av effekter og bivirkninger er derfor viktig.

I denne fasen undersøker langtidseffekter på enkelte sykdomsparametere, og for enkelte legemidler ser en på om bruken av legemidlet påvirker total overlevelse. Det er vanlig med internasjonale multisenterstudier hvor en velger ut pasienter etter strenge kriterier. Ved at mange sentre deltar, er det lettere å inkludere et tilstrekkelig antall pasienter til at studien skal avsløre sjeldne effekter, og å unngå at resultatene påvirkes av lokale tilfeldigheter.

Dersom det tilkommer nye, viktige opplysninger om effekter på enkelte pasientgrupper, kan indikasjonsområdet for legemidlet utvides. En slik utvidelse kan imidlertid bare skje etter ny søknad. Det hender at tillatelsen til å selge legemidlet i et land trekkes tilbake, eller at produsenten selv ønsker å trekke legemidlet fra markedet, hvis det oppdages alvorlige bivirkninger.

### **Kliniske studier i Norge**

Dersom det pågår utprøving av et medikament i utlandet og slik utprøving ønskes gjort i Norge må dette først gjennom en formell godkjenningssprosess.

Alle forskningsprosjekter som involverer mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger, skal legges frem til godkjenning for Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Alle kliniske studier relatert til legemidler må i tillegg godkjennes av Statens legemiddelverk (SLV). Kliniske studier av medisinsk utstyr reguleres av Helsedirektoratet.

Mens studien pågår, mottar Statens legemiddelverk og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk jevnlig oppdateringer om framgangen og alvorlige bivirkninger som oppstår i studier.

### **Hvem er ansvarlig for utprøvningsstudier?**

Ved universitetssykehusene er det klinikkensjefen i de ulike klinikkene som har det overordnede ansvaret for alle forskningsprosjekter i egen klinikk. Det er også klinikkensjefen som avgjør om det er praktisk og ressursmessig mulig å gjennomføre en studie.

### **Hvordan gjennomføres en klinisk studie?**

Det finnes retningslinjer for hvordan en klinisk studie skal gjennomføres, såkalt "god klinisk utprøvningspraksis" (Good Clinical Practice). Dette er "en *standard for design, ledelse, utførelse, overvåking, registrering og rapportering av kliniske utprøvinger, som sikrer at data og rapporterte resultater er troverdige og nøyaktige, og at forsøkspersonenes rettigheter, integritet og konfidensialitet er beskyttet*".

### **Hvordan kan jeg få informasjon om at det finnes en klinisk studie for en bestemt diagnose?**

Fordi slike studier kan dukke opp raskt og uventet hvor som helst i verden, kan det være vanskelig å ha oversikt over hva som er på gang. Som regel vil utprøver kontakte fagmiljøer og pasientorganisasjoner i større land som USA, Canada, England og Frankrike for å rekruttere pasienter. Det kan derfor være lurt å holde seg orientert om de store pasientorganisasjonene og deres aktiviteter.

Frambu har ikke ressurser til å holde oversikt over og oppdatere vår informasjon på nett om pågående kliniske studier. Heller ikke er det mulig å være oppdatert på hvordan slike kliniske studier utvikler seg og hvor lovende utprøvingen synes å være. Det finnes imidlertid en del nettsteder om planlagte, pågående og avsluttede utprøvende behandlinger, for eksempel:

- *Orpha.net* er en stor europeisk nettbasert informasjonstjeneste om sjeldne tilstander. Den inneholder detaljert informasjon om svært mange sjeldne tilstander, om pågående forskning og ekspertsentra og om aktuelle nye behandlingsutprøvinger. Orpha.net ledes og drives fra Frankrike med støtte fra den franske stat og EU midler. Det finnes en google oversetter slik at innholdet kan bli oversatt til det språk en ønsker, også norsk.

*ClinicalTrials.gov* er en amerikansk tjeneste drevet av National Library of Medicine (nasjonalbiblioteket) og National Institute of Health (folkehelseinstituttet). Personer med sjeldne tilstander, pårørende, helsearbeidere og andre informeres her om aktuelle studier. Informasjonen om en studie blir registrert på nettstedet før den starter opp og oppdateres gjennom hele studien. Her finnes også generell informasjon om hva en klinisk studie er og hvordan den gjennomføres. Det informeres også om resultater når studien er ferdigstilt.

- *Centerwatch.com* er en omfattende database opprettet i 1994 i Boston USA. En av de største registre som finnes over pågående kliniske forsøk, informasjon til pasienter og til utprøvere. Her er databasen ikke bare laget for sjeldne tilstander.
- *WHO International Clinical Trials Registry Platform* er en verdensomspennende plattform som inkluderer de aller fleste lands registre over pågående kliniske utprøvinger. Dette gjelder alle typer utprøving ikke kun ved sjeldne tilstander.



### **Hvordan kan man gå fram for å få delta i en studie?**

Det er ingen etablerte rutiner for hvordan dette gjøres. Det er naturlig at personen som ønsker mer kunnskap først kontakter forskergruppen eller firmaet som tilbyr utprøvende behandling og ber om informasjon derfra.

Ofte stiller utprøver en rekke krav og betingelser for at man skal få delta i kliniske forsøk, såkalte inklusjonskriterier. I tillegg er det ofte mange praktiske detaljer som må avklares.

Vi anbefaler at man kontakter fastlegen sin, slik at han eller hun blir orientert og kan være med å gi råd. Kontakt gjerne også det fagmiljøet i Norge som forventes å ha mest oppdatert kunnskap, erfaring og/eller informasjon om den kliniske studien. Ofte er dette forskere og klinikere med tilknytning til universitetssykehusene.

Dersom det finnes en brukerorganisasjon for den aktuelle diagnosen, kan denne kontaktes. Alternativt kan man kontakte større brukerorganisasjoner i Europa, USA eller liknende, som ofte har informasjon om eller kontakt med et bredt fagmiljø. Ofte kan slike organisasjoner bidra med gode råd, tidligere erfaringer og veiledning og formidle kontakt med fagpersoner med særlig kompetanse på området.

Frambu kjenner til en del personer med sjeldne diagnoser som har deltatt i kliniske studier og kan formidle kontakt dersom disse gir tillatelse til det. Frambu har også kjennskap til fagpersoner og fagmiljøer med spesiell kompetanse på ulike sjeldne diagnoser, både i Norge og i andre land.

### **Hvor stor risiko er forbundet med deltakelse i et klinisk forsøk?**

Ettersom målet med utprøvende behandling er å finne ut av hvilken effekt og bivirkninger den har, vil deltakelse i klinisk utprøving alltid være forbundet med risiko. Dette er mye av grunnen til at utprøvningsprosedyrer er grundige og strenge. Det best mulige utfallet av en utprøving, er at intervensjonen har en positiv effekt og er uten eller med få bivirkninger. Slik er det ikke alltid. Dersom det viser seg at intervensjonen har store bivirkninger, vil utprøvingen som regel bli stoppet. Effekten av utprøvingen kan også være så liten at den knapt er merkbar.

### **Andre aspekter av klinisk utprøving det er viktig å være klar over**

Noen ganger må pasienter som deltar i kliniske forsøk reise langt for å delta, kanskje hver uke eller annenhver uke. I tillegg til at reisingen tar mye tid og er strevsomt, vil det innebære fravær fra jobb, barnehage, skole, venner og nettverk. Som regel vil ikke firmaet kompensere for tapt arbeidsfortjeneste for ledsager. Av og til vil personens alder eller funksjonsnivå være avgjørende.

### **Hvor lang tid tar det før et medikament prøves ut til det kan søkes om godkjenning og tas i bruk?**

Et medikament må som regel prøves ut i flere år før det kan søkes om å bli godkjent.

### **Behov for systematisk kunnskap om naturlig forløp ved sjeldne tilstander**

Det mangler systematisk kunnskap om sjeldne tilstander og hvordan de utvikler seg over tid. Register og databaser er ofte første skritt på veien til å starte klinisk utprøving. Behandlingen som prøves ut må kunne måles opp mot tilstandens naturlige utvikling, det vil si hvordan det går uten behandling.

## Eksempler på nyere behandlingsformer

### Benmargstransplantasjon og stamcelleterapi

Benmargstransplantasjon er kjent fra kreftbehandling og har vært et tilbud til enkelte sjeldne diagnoser i over 20 år, for eksempel mukopolisakkaridose type I. Målet med behandlingen er at friske celler fra giverens benmarg erstatter syke celler hos pasienten. Benmargen må tas enten fra en nær slektning, eller fra en ubeslektet donor som egner seg. Personens egen benmarg svekkes med cellegift før den nye benmargen fra giver settes inn gjennom en blodåre. Medikamenter gis for å hindre frastøtning av den nye benmargen.

Stamcelleterapi er en avansert form for benmargstransplantasjon. Stamcellene kan manipuleres, for eksempel kan de infiseres med et virus som bærer med seg det genet som mangler ved en sjelden tilstand. På den måten kan stamcellene tilføres det manglende genet. Stamcellene kan deretter, når de er ført inn i pasienten, erstatte det manglende genet og produsere det proteinet kroppen mangler. På den måten kan sykdomsutviklingen bremses eller stoppes. Én slik form for stamcelleterapi, kombinert med genterapi, prøves nå ut på enkelte lysosomale avleirings sykdommer, som metakromatisk leukodystrofi (MLD).

### Genterapi

Mange sjeldne tilstander er forårsaket av forandringer av et kjent gen. Tilførsel av et fungerende gen til kroppens celler vil derfor være et mål for behandling. Et fungerende gen kan i enkelte tilfeller tilføres kroppens celler ved hjelp av virus. Det ønskede genet settes på forhånd inn i genmaterialet til viruset. Viruset oppsøker deretter kroppens celler og uttrykker dette materialet. På den måten blir det ønskede genet også uttrykt.

Genterapi er forsøkt utført på flere måter. Modifisert stamcelleterapi som beskrevet ovenfor er én måte. Andre måter er mer direkte innsprøytning av virus i for eksempel hjernen, slik at genet som mangler kan virke på riktig sted. Genterapi er også prøvd ut som eksperimentell behandling for flere tilstander, blant annet Krabbes sykdom, adrenoleukodystrofi (ALD) og Pelizaeus-Merzbachers sykdom.

Eksempler på ulike typer genterapi:

- *Eksonoverhopping (exon skipping)*  
Forbedrer avlesningen av genet som ikke fungerer. Dette kan bidra til at genproduktet (protein) blir mer funksjonelt og virker mer effektivt. Eks: Ved Duchenne muskeldystrofi som er forårsaket av en nonsense-mutasjon i ekson 51 av dystrofin-genet, hindrer et prematurt stoppkodon at dystrofin-protein dannes. EXONDYS 51™ (eteplirsen) virker slik at det muterte eksonet «hoppes over» og ekskluderes fra mRNA i spleiseprosessen, med det resultat at det produseres et funksjonelt, men forkortet dystrofin-protein. Medikamentet er ikke godkjent i Norge (Per januar 2018).
- Stoppkodon read-through  
I behandling basert på «stoppkodon read-through» benyttes medikamenter som undertrykker premature stoppkodoner som skyldes nonsense-mutasjon i DNA. Eksempel: Ataluren (Translarna) er godkjent for bruk ved Duchennes muskeldystrofi hos pasienter over 5 år med gangfunksjon og nonsense-mutasjon. Medikamentet muliggjør «read-through» av det premature stoppkodonet, slik at det dannes fullengde dystrofin-protein. Medikamentet gis gjennom munnen.
- *Eksonsammensetning*  
Antisense-oligonukleotider (ASOs) er små molekyler som kan binde seg til RNA og endre måten RNA prosesseres (transkriberes), blant annet ved å påvirke hvordan eksonene settes sammen (mRNA-spleising).

Eksempel: Nusinersen (SPINRAZA®) til behandling ved spinal muskelatrofi (SMA). SMA skyldes «loss-of-function»-mutasjoner i SMN1-genet som koder for SMN-proteinet. Fra det relaterte genet SMN2 produseres små mengder SMN-protein, hvorav 90 % er forkortet og subfunksjonelle grunnet et svakt spleisesete og eksklusjon av ekson 7 fra mRNA. Nusinersen ASO binder til SMN2-genet og tillater at ekson 7 spleises inn og fører til økt produksjon av funksjonelt, full-lengde SMN-protein. Medikamentet gis intratekalt (i ryggmargen).

### **Enzymerstatningsterapi**

Protein er et enzym som får fortgang på kjemiske prosesser. DNA koder for proteiner. Ved enkelte sykdommer som mangler et bestemt protein, kan det manglende proteinet tilføres utenfra. Dette kalles enzymerstatningsterapi (ERT). I slike tilfeller lages og renfremstilles proteinet på et laboratorium, for deretter å tilføres rett i blodbanen (intravenøst). Enzymet tas deretter opp fra blodbanen av cellene i kroppen og begynner å virke der det skal. På den måten erstattes manglende enzym, og sykdomsutviklingen bremses.

Enzymerstatningsterapi er avhengig av at cellene i kroppen kan ta opp enzymet fra blodbanen og frakte det til riktig sted i cellen hvor det skal virke. Slik behandling kan derfor kun benyttes ved et begrenset antall tilstander, for eksempel ved enkelte lysosomale avleiringstilstander som mukopolisakkaridose (MPS type I, II, III, IVA og VI), Gauchers sykdom og Fabrys sykdom. Flere av behandlingsformene er etablerte, og har blitt brukt over mange år. For andre tilstander har ERT fortsatt status som utprøvende behandling.

Proteiner er store molekyler. Slike molekyler kan ikke krysse blod-/hjernebarrieren. ERT-behandling hjelper derfor ikke på sykdom i hjernen med mindre ERT gis direkte inn i hjernen eller hjernevesken (intratekalt). Det er nylig startet opp utprøvende behandling med ERT gitt inn i hjernevesken for enkelte pasienter med MPS II og MPS III. ERT-behandling har begrenset effekt på vev som har lite blodsirkulasjon, som hjerteklaffer og hornhinne.

### **Substratreduksjonsterapi (SRT)**

Ved enkelte sykdommer hopper det seg opp kjemiske stoffer (substrat) fordi den videre nedbrytningen er blokkert. Det mangler et enzym. Opphopning av substrat kan være skadelig for cellen. I stedet for å tilføre det enzymet som mangler, slik det gjøres ved enzymerstatningsterapi, er det mulig å tilføre et stoff som reduserer hele prosessen. På denne måten hindres opphopning av substrat. Dette kalles substratreduksjonsterapi (SRT). SRT er godkjent behandling for enkelte lysosomale avleiringssykdommer, som mukopolisakkaridose type III, Nieman-Picks sykdom og Sandhoffs sykdom. Generelt sett er substratreduksjonsterapi trolig mindre virksomt enn enzymerstatningsterapi.

### **Chaperone-terapi**

For at et protein skal kunne fungere som tiltenkt, må det ha den riktige, tredimensjonale formen. Et skadet eller mangelfullt protein vil ikke få riktig form, og vil derfor ikke fungere helt som det skal.

Enkelte molekyler støtter opp om andre proteiner slik at de oppnår sin tiltenkte form og dermed også får tilbake sin funksjon. Disse molekylene kalles chaperoner. Siden chaperoner er små, kan de krysse blod-/hjernebarrieren. De kan derfor også virke ved hjernesykdommer. Chaperoner blir nå forsøkt brukt som behandling ved lysosomale avleiringssykdommer. Det planlegges oppstart av fase I utprøving av medikamentet Orphazyme ved Nieman-Picks sykdom type C.

### **Proteinfosterkende behandling**

Ved cystisk fibrose (CF) er det utviklet selektive korrigerende substanser kalt Ivakaftor (Kalydeco) og ivakaftor/lumakaftor (Orkambi). Disse virker direkte på den cellulære prosesseringen og transporten av CFTR-proteinet ved visse kjente mutasjoner. Det fører til økt mengde og funksjon av protein i celleoverflaten. Medikamentene gis gjennom munnen og behandlingen er potensielt livslang.

Migalastat (Galafold) mot Fabrys sykdom er enzymstabiliserende behandling der medikamentet fester seg til alfa-galaktosidase A og stabiliserer enzymet slik at det kan transporteres ut av cellene og være virksomt.

### **Bruk av kjente medikamenter på ny indikasjon ved sjelden tilstander**

På initiativ fra det amerikanske folkehelseinstituttet, har forskere, interesseorganisasjoner og legemiddelindustri nylig startet et samarbeid for å gå gjennom kunnskap om eksisterende og godkjente medisiner og prøve dem ut på nye indikasjoner. Flere større amerikanske farmasøytiske selskap har inngått forpliktende avtaler og mottar økonomisk støtte fra den amerikanske stat for dette. På denne måten kan eksisterende medikamenter forholdsvis raskt kunne tas i bruk også ved sjeldne tilstander.

## **Referanser**

1. Lov om pasient- og brukerrettigheter (Pasient- og brukerrettighetsloven).  
Lovdata: [LOV-1999-07-02-63](#)
2. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). Lovdata: [FOR-2000-12-01-1208](#)
3. Simonsen T., Aarbakke, J., Lysaa, R. Illustrert farmakologi, Bind 1, 3. utgave. Fagbokforlaget <http://farmakologi.portfolio.no/read/80336e60-c05f-4be3-b5fc-f8eab456aee1>

## **Litteratur**

Kontrollerte kliniske forsøk, jakten på sann behandling. Tidsskrift for den norske legeforening Nr. 27 – 10. november 2002 (2002;122:2631-5)

Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker (Lovdata: FOR 2009-10-30 nr 1321)

[Fra "eksperimentell" via "utprøvende" til "etablert behandling". Uttalelse fra Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten.](#)

[Behandling i utlandet. Pasientinformasjon fra Helse- og omsorgsdepartementet.](#)

# Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger

*Frambu er et landsdekkende kompetansesenter for over hundre sjeldne diagnoser og diagnosegrupper. Senteret er en del av den nasjonale kompetansetjenesten for sjeldne diagnoser og et tverrfaglig supplement til det ordinære hjelpeapparatet. Vi arbeider for å fremme mestring hos barn, unge og voksne med sjeldne diagnoser og deres pårørende og for å styrke kompetansen hos fagpersoner lokalt og regionalt.*

Å få en sjelden funksjonshemning kommer ofte som et sjokk og berører hele familien og nettverket rundt personen det gjelder. Med fokus på helhetstenkning rundt den enkelte bruker og familie, arbeider Frambu for å fremme mestring hos den enkelte, økt kompetanse hos fagpersoner lokalt og regionalt og mulighet for deltakelse i aktiviteter som funksjonshemmede og deres pårørende selv prioriterer.

## Frambu gir følgende tilbud

**Kurs:** Kurs på Frambu tar utgangspunkt i enkeltdiagnoser, diagnosegrupper og/eller diagnoseovergripende tema. Kursene arrangeres for personer med diagnose, familier og hjelpeapparat. Deltakerne bor på Frambu under kurset og får tilbud om forelesninger, gruppesamtaler, konsultasjoner og felles aktiviteter. Barna får et pedagogisk tilbud i Frambu barnehage og skole. Kursene planlegges i nært samarbeid med brukerorganisasjonene. Kurs på Frambu er gratis for brukere og pårørende.

**Frambuleir:** Hver sommer arrangerer Frambu fem leire for barn, unge og unge med sjeldne funksjonshemninger. Leirene arrangeres som regel uten foreldre til stede, varer i en til to uker og har ca 40-50 deltakere pr stk. På helseleir får deltagerne møte andre som er i samme situasjon som seg selv, utveksle erfaringer, oppdage nye muligheter, sprengte egne grenser og knytte sosiale kontakter. Leirene er kjempepopulære.

**Veiledningstjenester og nettverksarbeid:** Frambu stimulerer til nettverksbygging på tvers av nivåer. Samarbeid med lokalt hjelpeapparat er nødvendig for å sikre at personer med en sjelden funksjonshemning og deres familie skal få de tjenester og den tverrfaglige hjelp de har behov for på sitt hjemsted. Frambu foretar utreiser til den enkeltes hjemmemiljø med informasjons- og veiledningsmøter og deltar med innlegg på kurs og konferanser. Henvendelser om dette rettes direkte til Frambu. Deltakelse fra Frambu er gratis.

**Forsknings- og utviklingsarbeid:** Utviklingsarbeidet på Frambu dreier seg om å kartlegge, samle og systematisere kunnskap og erfaringer både fra praksisfeltet og fra Frambus virksomhet. Arbeidet skal styrke vår kunnskap om diagnosene vi arbeider med og det å leve med en sjelden tilstand, samt bidra til å utvikle kompetanse om sjeldne funksjonshemninger. Frambu samarbeider med utdannings- og kompetansemiljøer i Norge og andre land.

**Kommunikasjons- og dokumentasjonsarbeid:** Å ha tilgjengelig, relevant og kvalitetssikret informasjon om de sjeldne funksjonshemningene er høyt prioritert på Frambu. Brukere og fagpersoner kan henvende seg til Frambu via internett, e-post eller telefon for å få informasjon om de sjeldne funksjonshemningene Frambu gir et tilbud til. Frambu produserer også informasjonsmateriell om enkeltdiagnoser, diagnosegrupper eller diagnoseovergripende tema. Dette kan bestilles via våre nettsider eller ved henvendelse til Frambu. Fagbiblioteket på Frambu gir veiledning på relevant litteratur og aktuelle nettsted. Informasjonsmaterialet er gratis for brukere og pårørende.

**Frambu, Sandbakkveien 18, 1404 Siggerud – Tlf 64 85 60 00 – [www.frambu.no](http://www.frambu.no)**